

Morphologie und Pathogenese der Lungenverkalkungen

Fallbeschreibungen und Literaturübersicht

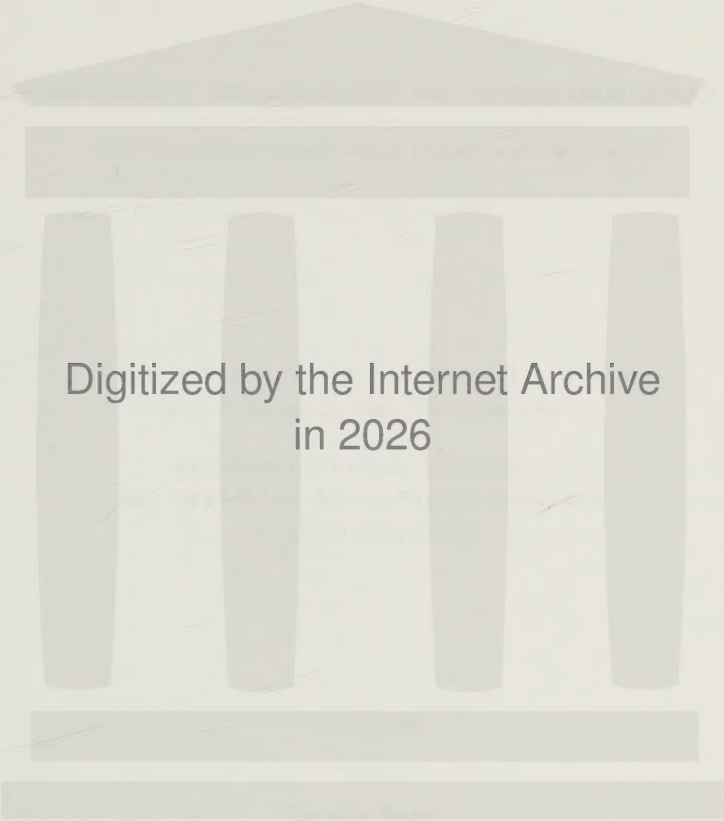
Vorgelegt

von

Harald Götz

aus

Neustadt a. d. Aisch



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität
Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

MORPHOLOGIE UND PATHOGENESE DER LUNGENVERKALKUNGEN

Fallbeschreibungen und Literaturübersicht

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Harald Götz

aus

Neustadt a.d.Aisch

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.1980

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>EINLEITUNG</u>	4
2.	<u>KASUISTISCHE FALLDARSTELLUNGEN</u>	5
2.1.	Bronchopulmonale Verkalkung	5
2.2.	Microolithiasis alveolaris pulmonum	7
2.3.	Pneumopathia osteoplastica	10
3.	<u>SYSTEMATISCHER TEIL</u> (Literaturübersicht)	13
3.1.	<u>Dystrophische Lungenverkalkungen</u>	13
3.2.	<u>Metastatische Lungenverkalkungen</u>	16
3.2.1.	Morphologie und Morphogenese	17
3.2.2.	Ultrastruktur und Substratanalyse	22
3.2.3.	Ätiologie und Pathogenese	26
3.2.3.1.	Therapeutische Ursachen	29
3.2.3.2.	Calcium- und Phosphatmineral- haushalt im Serum	30
3.2.3.3.	Lokale Gewebefaktoren	34
3.2.3.4.	Alters- und Geschlechtsverteilung	36
3.3.	<u>Idiopathische Lungenverkalkungen</u>	38
3.3.1.	Microolithiasis alveolaris pulmonum	38
3.3.1.1.	Morphologie und Morphogenese	40
3.3.1.2.	Ultrastruktur und Substratanalyse	45
3.3.1.3.	Ätiologie und Pathogenese	46
3.3.2.	Pneumopathia osteoplastica	51
3.3.2.1.	Morphologie und Morphogenese	52
3.3.2.2.	Ätiologie und Pathogenese	58
4.	<u>DISKUSSION</u>	63
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	68
6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	69

1. EINLEITUNG

Der Befund einer Lungenverkalkung wird auch auf dem Obduktionstisch recht selten erhoben und stellt dann meist eine Zufallsbeobachtung dar. Wir hatten in unserem Sektionsgut der letzten Jahre zwei Fälle mit generalisierten Lungenverkalkungen gesehen, die klinisch nicht diagnostiziert bzw. fehlgedeutet worden waren.

Der Auftrag eines in der Nähe gelegenen Krankenhauses, expektorierte Konkremente eines 55-jährigen Patienten mit rezidivierenden broncho-pneumonischen Infekten auf ihren Mineralgehalt zu untersuchen, war gleichzeitig der Anlass, dem Phänomen der Lungenverkalkung nachzugehen.

Dazu sollten die verschiedenen Formen der Kalkablagerungen in den Lungen anhand der Literatur dargestellt werden, wobei besonders die Arbeiten aus den letzten zehn Jahren berücksichtigt wurden. Vorangestellt wurden die drei von uns beobachteten Fälle als kasuistische Beiträge, die abschließend anhand des Literaturstudiums diskutiert wurden.

2. KASUISTISCHE FALLDARSTELLUNGEN

2.1. Fall 1: (Bronchopulmonale Verkalkung)

Klinik: Ausgedehnte Osteolyseherde im Röntgenbild erklärten die Schenkelhalsfraktur einer 63-jährigen Patientin. Zwei Monate nach zytostatischer Therapie eines bioptisch gesicherten unreifen Knochenretothelsarkoms verstarb die Patientin an einer Sepsis.

Mit der Erkrankung ging gleichzeitig eine Anämie (9,8 g% Hb) und eine Hyperalbuminämie von 2,6 g% bei unauffälliger Globulinfraction einher. Neben erhöhten Calcium- und Harnsäurespiegeln im Serum (18 mg% bzw. 12 mg%) war eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen auffallend. Die übrigen Elektrolyte, das anorganische Phosphat und die Immunelektrophorese waren normal. Im Urin ließen sich keine Bence-Jones-Eiweißkörper nachweisen, lediglich Bakterien sowie Calciumoxalatkonkremente.

Postmortale Untersuchungen: Bei der Obduktion imponierten multiple, multizentrische osteolytische Tumordinfiltrationen im Skelettsystem, in der Leber, in der Milz und in verschiedenen Lymphknotenregionen. Es fanden sich zahlreiche Mikroabszesse und das Bild einer allgemeinen Kachexie. Die pathologisch-anatomische Diagnose war multizentrisches, sehr unreifes Plasmozytom.

Die makroskopisch unauffälligen Lungen wurden über den

Trachealstumpf formolgefüllt. Nach Fixation erfolgte Skelettierung des Bronchialbaumes einschließlich der angrenzenden Segmente und Subsegmente. In den mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitten imponierten die Basalmembranen der Bronchen als verbreiterte basophile Bänder. Abschnittsweise mitbetroffen war die Lamina propria, die Mukosa weitgehend desquamiert. In erhaltenen Schleimhautabschnitten lag eine geringgradige Basalzellhyperplasie vor bei sonst regelhaftem Zylinder- und Becherzellepithel (Abb. 1).

Die Färbung nach von Kossa und die spezifische Kalkfärbung nach VOIGT zeigten, daß es sich bei den Einlagerungen um Verkalkungen mit distinkter Abgrenzung zum umgebenden Gewebe handelte. Die Kalkinkrustierungen betrafen nicht nur die großen und kleinen Bronchien sämtlicher Segmente sondern zogen sich auch bis in die Bronchioli hin (Abb. 2). Im Lungenparenchym fanden sich zusätzliche diskrete Ablagerungen von Kalk in einzelnen wenigen Alveolarsepten und einmal in der Intima einer Lungenvene. Von den übrigen Organen zeigten die Nieren multiple Kalkniederschläge in den tubulären Sammelröhren mit einigen Fremdkörpergranulomen im Interstitium. Der glomeruläre Apparat war nicht mitbeteiligt. An einzelnen Herzmuskelfasern traten staubartige Kalkimprägnierungen auf.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Bronchopulmonale Verkalkung bei Hyperkalzämie-Syndrom (SCHELLMANN und BRUNNER 1976).

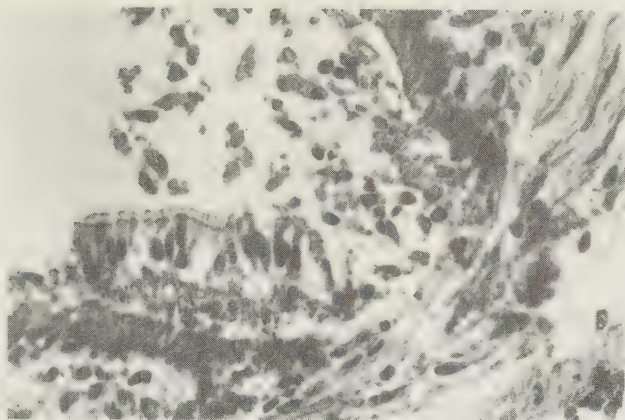


Abb. 1 Basalzellhyperplasie und scholliger Aufbruch der verbreiterten, verkalkten Basalmembran eines Bronchus. Hämalan-Eosin-Färbung (x 600)

Abb. 2 Ausgedehnte Verkalkungen der Basalmembranen zweier nebeneinanderliegender, längsgetroffener Bronchien. Schleimhaut größtenteils abgeschilfert, von Kossa-Färbung (x 100)



2.2. Fall 2: (Mikrolithiasis alveolaris pulmonum)

Anamnese und Klinik: Ein 1923 geborener Patient wurde im Sommer 1978 stationär aufgenommen. Seit Monaten bestanden anhaltende Ruhe- und Belastungsdyspnoe, rezidivierend auftretende Nachtschweißigkeit, ein purulenter Auswurf und Gewichtsverlust. Neben einer bis zur Entlassung anhaltenden Beschleunigung der BKS von 60/101 und einer leichten Leukozytose von 13000 während des vermeintlichen pulmonalen Infektes waren keine blut- oder serochemischen Veränderungen nachweisbar. Serumelektrolyte, Standardenzyme, Eiweißfraktionen und Elektrophorese, Lipidstatus, Harnstoff- und Harnsäurewerte sowie Kreatinin und Blutzucker lagen innerhalb der Normbereiche. Der Tine-Test war ebenso negativ wie der versuchte Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum. Szintigraphische Untersuchungen der Lungen, Knochen, Leber und Milz ließen keine pathologischen Befunde erkennen. Bei der Laparaskopie war eine geringgradige Leberzellverfettung und eine minimale Fibrosierung festgestellt worden.

Im Röntgenbild stellten sich feinfleckige Verschattungen im Bereich der gesamten linken Lunge und angedeutet auch in der rechten Lunge dar.

Der Patient fühlte sich nach 9 Wochen Krankenhausaufenthalt mit symptomatischer Therapie subjektiv beschwerdefrei.

Im Januar 1979 erfolgte erneut eine Einweisung wegen rezidivierender chronischer Bronchitis mit hochfieberhaften Schüben. Bei gehäuft auftretenden Hustenanfällen wurde gelblicher, manchmal blutiger Auswurf expektoriert. Dabei fielen auch steinartige graue Konkremente von bis zu mehreren Millimetern Durchmesser auf.

Perkutorisch fand sich links basal eine vermehrte Dämpfung, auskultatorisch imponierte in diesem Thoraxbereich ein abgeschwächtes Atemgeräusch. Über allen Lungenabschnitten waren Giemen, Pfeifen und Brummen vernehmbar. Die Lungenübersichtsaufnahme zeigt eine Infiltration der linken Mittel- und Untergeschosse. Die rechte Lunge war weitgehend frei. Zu diesem Zeitpunkt wird die Diagnose einer Anthrakosilikose nicht mehr aufrechterhalten.

Laborwerte jetzt: BKS 65/100, erhöhte alkalische Phosphatase, Kalziumoxalalkonkremente im Urin, massenhaft *Streptococcus pneumoniae* im Sputum. Die Sputumkontrolle auf Tbc-Erreger war wiederum negativ, das kleine Blutbild und die Serumelektrolyte wiederum unauffällig. Calcium- und Phosphatwerte im Serum liegen nicht vor.

Das Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung deutete auf eine Abnahme der Vitalkapazität und eine Zunahme des Atemwegswiderstandes im Sinne einer obstruktiven Ventilationsstörung hin. Während des Gesamtaufenthaltes von 18 Tagen wurde nach symptomatischer Therapie eine Rück-

läufigkeit der BKS erreicht, die jedoch weiterhin erhöht blieb. Nachdem in den früheren Krankenhausaufenthalten differentialdiagnostisch neben der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis auch an eine Anthrako-Silikose gedacht wurde, da anamnestisch zwei Jahre Arbeit unter Tage während des Krieges bekannt geworden waren, wurde jetzt auch an das Vorliegen einer Microlithiasis alveolaris pulmonum gedacht (Abb. 3).

Eigene Untersuchungen: Unserem Institut wurden einige der steinartigen grauen, mit dem Auswurf expektorierten Konkremeute zur Untersuchung eingesandt. Die energie-dispersive Röntgenspektral-Analyse (x-ray energy spectrometer, Kevex Ray 5100) der kleinen grauweißen Partikel ergab ein reines Spektrum für Calcium und Phosphat. Das sprach dafür, daß es sich um ein Calciumphosphat handeln mußte. Eisen oder Silikatbestandteile waren nicht vorhanden. Diese Untersuchung unterstützte die Diagnose einer Microlithiasis alveolaris pulmonum.



Abb. 2 Röntgen-Übersicht des Thorax (ap) eines 55-jährigen Patienten mit Microlithiasis alveolaris pulmonum. Die feinfleckigen Verschattungen mit Betonung der linken Lungen-Mittel- und Untergeschosse wurden jahrelang als Anthrako-Silikose gedeutet.

2.3. Fall 3: (Pneumopathia osteoplastica)

Anamnese und Klinik: Genaue anamnestische Daten über die 85-jährige Patientin konnten nicht in Erfahrung gebracht werden. Bei der Aufnahmeuntersuchung im Oktober 1978 waren neben einem blassen Hautkolorit, leichten Exsikkosezeichen auch der adipöse und reduzierte Allgemeinzustand auffällig. Zeichen kardialer Dekompensation fehlten. Die Lungen boten auskultatorisch trockene Atemgeräusche links basal, sowie perkutorisch beidseits gedämpfte Lungenunterfelder.

Laborbefunde: BKS 44/77, Kaliumwerte im Bereich der Norm, Cholesterin bei 428 mg%. Die Gammaglobulin-Fraktion war bei der Elektrophorese leicht erhöht. Im Urin fanden sich reichlich Leukozyten, einzelne rote Blutkörperchen und massenhaft Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiellen*, *Proteus mirabilis* und *Enterobakter*). Das Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozyten und Quick-Test sowie die Elektrolyte Chlor, Calcium und Natrium lagen im Normbereich. Das Gesamteiweiß, die Triglyceride, der Blutzucker und das Gesamtbilirubin lagen ebenso wie die Transaminasen einschließlich Gamma-GT im Normbereich, ebenso die alkalische Phosphatase, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Diastase und Bicarbonat. Die Untersuchung auf Nachweis des Australia-Antigenkörpers sowie des Magensaftes auf Tbc verlief jeweils negativ.

Im Röntgenbild zeigte die Thoraxaufnahme scharf abgegrenzte, schollenartig wirkende Verdichtungen beider Lungenunterfelder (Abb. 4).

Die klinischen Diagnosen lauteten: Senium mit universeller Sklerose, Coronar- und Myokardinsuffizienz, Harnwegsinfekt, die röntgenologisch nachgewiesenen Lungenveränderungen wurden als Lungenfibrose gedeutet.

Nach leicht gebessertem Allgemeinzustand im Krankenhaus verstarb die Patientin einen Monat später in einem Pflegeheim.

Postmortale Untersuchungen: Bei der Autopsie fanden sich in den apikalen Lungenabschnitten große Emphysemlasen. Dicht unter der Pleura und den inneren Lungenanteilen tastete man beidseits bis zu erbsgroße kalkharte Konkrememente, wobei in den Unterlappen herdförmige Verdichtungen auffielen. Die Schnittflächen ließen keine Verbindung der kalkartigen Knoten mit Gefäß- oder Bronchialästen erkennen. Das Lungengewebe erschien hier zerreißbar, zundrig und brüchig. Es fand sich eine ausgedehnte Pneumonie mit massivem Begleitödem, die Atemwege waren durch purulenten Schleim verlegt, die Bronchialschleimhaut düsterrot verfärbt. Es fanden sich auch Anzeichen der chronischen Bronchitis mit erweiterten Bronchien. Im postmortal angefertigten Röntgenbild der Lunge zeigten sich diffuse kalkdichte Schatten, die bisweilen verästelt imponierten (Abb. 5).



Abb 4 Röntgen-Thoraxaufnahme
einer 84-jährigen Patientin einen Monat vor
dem Tode. Flockige oder auch schollig impon-
nierende Verkalkungsherde mit Betonung des
Lungenuntergeschoß: Pneumopathia osteoplastica.



Abb. 5 Postmortales Röntgenbild (positiv) der linken Lunge. Kalkdichte, teilweise verästelnd imponierende Verknöcherungen, die vorwiegend die peripheren Lungenabschnitte betreffen (ca. $\frac{1}{3}$ natürliche Größe)

Bei der feingeweblichen Untersuchung im Mikroskop erkannte man neben einer chronischen Bronchitis mit Plattenepithelmetaplasie und Becherzellvermehrung eine fortgeschrittene, teilweise schon in Abszedierung begriffene Bronchopneumonie (Hypostatische Pneumonie) mit massivem Begleitödem. Das Lungengewebe zeigte eine diffuse massiv ausgeprägte Ossifikation, die bis 6 mm im Durchmesser haltenden Knocheninseln zeigen kompakten Knochen, im Gegensatz zu ossifiziertem Bronchusknorpel in der Regel jedoch ohne Markräume. Der metaplastische Knochen liegt völlig reaktionslos im Lungengewebe ohne Beziehung zu Atemwegen. Angrenzendes Parenchym mit geringem perinodulärem Emphysem (Abb. 6a, 6b).

Mineralanalyse: Einige der verästelten, hellgrauen bis 6 mm großen Knocheninseln wurden auf ihren Mineralgehalt untersucht. Die energiedispersive Röntgenspektral-Analyse (x-ray energy spectrometer, Kevex Ray 5100) ergab ein reines Spektrum für Calcium und Phosphat. Offenbar handelt es sich bei den Verknöcherungen um ein reines Calciumphosphat ohne wesentliche andere Mineralbestandteile.

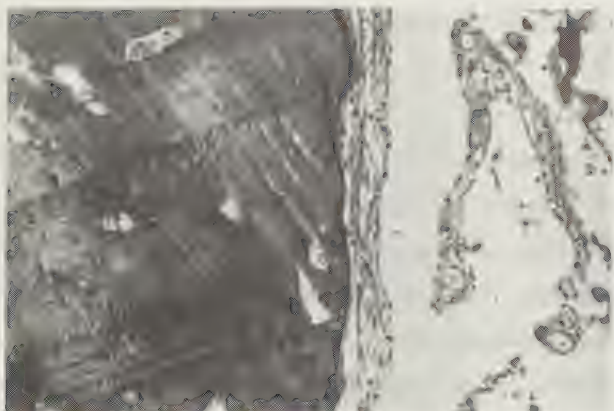
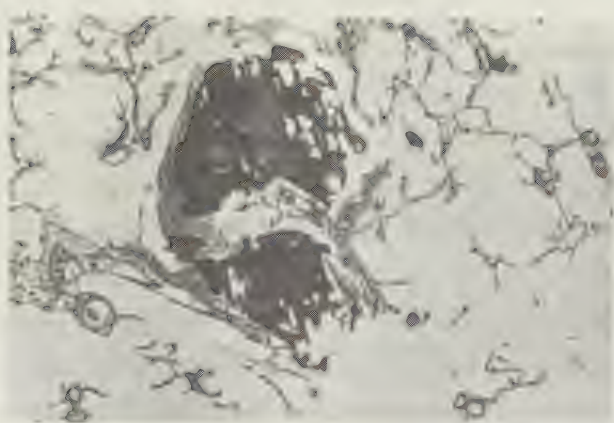


Abb. 6a, 6b: Diffuse intrapulmonale Lungenossifikation. Die Lunge übersät von 1mm im Durchmesser haltenden Inseln kompakten Knochens, im Gegensatz zu ossifiziertem Bronchusknorpel in der Regel jedoch ohne Markräume. Der metaplastische Knochen liegt völlig reaktionslos im Lungengewebe ohne Beziehung zu Atemwegen. Angrenzendes Parenchym mit geringem perinodulären Emphysem. 84 Jahre alt gewordene Frau, HE (x 50 bzw. 250)

3. SYSTEMATISCHER TEIL (Literaturübersicht)

3.1. Dystrophische Lungenverkalkungen

Man unterscheidet bei den Lungenverkalkungen unterschiedliche Formen. Wird Calcium sekundär als Folge von Gewebeschäden bei entzündlichen Prozessen oder bei Vorliegen einer Nekrose in ein Gewebe eingelagert, so spricht man von dystrophischer Verkalkung. Sie kann sich in den verschiedensten Organen abspielen. In der Haut beispielsweise ist sie meist Folge einer Tuberkulose oder des systemischen Lupus erythematoses (ACKERMAN 1978). Im Lungengewebe werden die Calciumsalze in entzündlich geschädigte oder besonders häufig in nekrotische Lungenareale eingelagert, ohne daß damit eine Veränderung von Calcium- oder Phosphatspiegeln im Serum einherginge (SPENCER 1977). Prädispositionsstellen für die Einlagerung von Kalk stellen besonders die bei der L u n g e n t u b e r k u l o s e entstehenden Verkäsungen dar, die zunehmend durch Kalkaufnahme fest werden oder als bröckelige Gebilde imponieren (Verkreidung). Verkalkungen können auch im Gefolge von Lungenverletzungen (z.B. Schußverletzungen) im Bereich von Narben auftreten. Dabei muß die Verkalkung nicht zwangsläufig einen chronisch-entzündlichen Prozeß in Gang halten, sie kann jedoch mit Fibrosierung und Granulombildung einhergehen.

Die Lungenverkalkungen im Rahmen von Organisation entzündlicher Prozesse oder sonstiger Nekrosen sollten hier nur erwähnt werden, ihre Darstellung ist den einschlägigen

Kapiteln der allgemeinen Pathologie in den Handbüchern zu entnehmen.

Zu der Gruppe der dystrophischen Lungenverkalkungen muß auch die Verkalkung nach Varizellenpneumonie gezählt werden. Hierbei handelt es sich um Erkrankungsfälle, die durch ein Virus hervorgerufen wurden und die meist erst im jungen Erwachsenenalter auftraten (JONES und CAMERON 1969, ROUFFIAT et al. 1976, STEVENS et al. 1977). ROSS et al. (1974) berichteten über eine regelrechte Windpockenepidemie aus dem Jahre 1962, die das behandelnde Klinikpersonal befiel und nach Jahren mit Lungenverkalkungen einherging. Röntgenologisch wird diese Form der diffusen miliären Lungenverkalkung frühestens ab etwa 6 Monaten, meist jedoch erst nach 2 bis 16 Jahren nach der akuten Erkrankung nachweisbar. Im Stadium der akuten Varizellenpneumonie finden sich kleine papulöse hämorrhagische Läsionen auf der Pleuraoberfläche. Das Lungengewebe enthält zahlreiche kleine Zonen mit Blutungen und Gewebsverdichtungen, die gewöhnlich einen Durchmesser von 2 - 3 mm haben. Daneben gibt es auch größere und zusammenfließende Herde. Feingeweblich ist das Erscheinungsbild durch herdförmige Gewebsuntergänge, Blutungen und Ödem gekennzeichnet. Die frühe Organisation geschieht durch Makrophagen, Lymphozyten und segmentkernige Leukozyten (WARNING et al. 1942). Daneben werden auch Riesenzellbildungen beschrieben (JONES und CAMERON 1969).

Die verkalkten Läsionen erscheinen als schmutzig-weiße Knötchen mit einem Durchmesser von 1-2 mm, die sowohl auf der Pleuraoberfläche als auch auf den Lungenschnitten festzustellen sind. Sie fühlen sich wie Bleischrot an. Feingeweblich zeigen sie in der Umgebung eine Zone von amorphem körnigen und eosinophilem Material, das wiederum von Bindegewebslagen umgeben wird. Im amorphen Material der Nekrose, die käseähnliches Aussehen hat, findet sich ein unterschiedlicher Calciumgehalt. Nach den bisherigen Untersuchungen scheint die Verkalkung sich im Bereich der ursprünglich hämorrhagischen Nekrosezone zu entwickeln, wobei das fibröse Knötchen Ausgangspunkt der progressiv fortschreitenden Calcifikation ist (KNYVETT 1965, DAHLSTROM et al. 1967).

3.2. Metastatische Lungenverkalkungen

Der Begriff "Kalk-Metastasen" erscheint erstmals in einer Veröffentlichung von VIRCHOW im Jahre 1854. Er beschreibt darin Fälle mit ungewöhnlichen Verkalkungen innerer Organe - unter anderem auch der Lungen - bei ausgedehnten Knochenzerstörungen. Die gefundenen Kalkniederschläge interpretiert er als Ergebnis eines metastatischen Prozesses.

Die metastatische Lungenverkalkung ist eine verhältnismäßig seltene Erkrankung. Bei über 7000 Autopsien, die von KALTREIDER und Mitarbeitern zwischen 1946 und 1966 durchgeführt wurden, lag dieser pathologische Befund nur in 12 Fällen vor (KALTREIDER et al. 1969).

Nur in Ausnahmen wird die Diagnose einer metastatischen Lungenverkalkung zu Lebzeiten gestellt, da sie in der Regel klinisch maskiert verläuft (HOLMES 1974, COHEN et al. 1977, VELENTZAS 1978). CONGER und Mitarb. (1975) konnten in einer prospektiven Studie bei 9 Patienten mit metastatischer Lungenverkalkung die Diagnose nur in einem Fall röntgenologisch als Verdachtsdiagnose erheben. Auch keiner der Fälle KALTREIDERS et al. (1969) war zu Lebzeiten erkannt worden, d.h. weder klinisch noch röntgenologisch vorher in Erscheinung getreten.

In der Literatur erscheint daher die metastatische Lungenverkalkung - auch als alveoläre Lungenverkalkung be-

zeichnet (SPENCER 1977) - meist als Diagnose des Pathologen (NEFF et al. 1974, HALL et al. 1978).

3.2.1. Morphologie und Morphogenese

Eine einheitliche m o r p h o l o g i s c h e Beschreibung des makroskopischen Lungenbefundes existiert nicht. Dennoch scheint die metastatische Lungenverkalkung mit dem Befund räumlicher Extension und Vergrößerung der Lunge einherzugehen in Kombination mit fester, steifer Konsistenz (CALEY et al. 1962, ZUFFA et al. 1967, HEATH und ROBERTSON 1977, ICHIHARA und FURUSE 1977). Die Autoren vergleichen den Tastbefund mit Gummi (CALEY et al. 1962, HEATH und ROBERTSON 1977), andere Tasteindrücke werden mit sandig umschrieben (CALEY et al. 1962, MC LACHLAN et al. 1968, NEFF et al. 1974). COHEN und Mitarbeiter (1977) vergleichen die Lungenbefunde mit kiesgefüllten Säcken. Sehr plastisch ist die Beschreibung der Pleuraoberfläche und/oder der Lungenschnittflächen als schwammartig oder honigwabenähnlich (CALEY et al. 1962, ZUFFA et al. 1967, ICHIHARA und FURUSE 1977). In der Lungensubstanz können makroskopisch sichtbare knotige oder nestartige Ablagerungen vorhanden sein, sie sind manchmal graurosa, manchmal von blaßgrauer Farbe (ZUFFA et al. 1967, SMITH et al. 1969), sie können ein Ausmaß bis zu einem Durchmesser von 4 cm annehmen (SMITH et al. 1969), jedoch auch fehlen

(HEATH und ROBERTSON 1977). ZUFFA et al. (1967) und WANG und STEELE (1979) beschreiben darüberhinaus bilaterale und diffus verteilte Kalkeinlagerungen.

Auch der Vergleich des Lungengewebes mit Bimsstein (ZUFFA et al. 1967) zeigt deutlich, daß der Befund der metastatischen Lungenverkalkung bezüglich des makroskopischen Eindrucks und Erscheinungsbildes uneinheitlich ist und der subjektiven persönlichen Interpretation der einzelnen Untersucher überlassen bleibt.

Histologie

M i k r o s k o p i s c h ist bei der metastatischen Lungenverkalkung das Bild durch eine Kalkablagerung in den Alveolarsepten gekennzeichnet (NEFF et al. 1974, CONGER et al. 1975, CABAL 1976, ICHIHARA und FURUSE 1977, HEATH und ROBERTSON 1977, WANG und STEELE 1979). Diese Kalkdepots liegen dabei meist interstitiell, aber auch in Form von die Alveolen auskleidenden Membranen vor (ICHIHARA und FURUSE 1977). Bei sehr ausgeprägter Kalzifikation kann es bis zum vollständigen Ersatz der Alveolarsepten durch Kalkinkrustierung kommen. Insgesamt fallen den Untersuchern die Alveolarwände - insbesondere deren Basalmembran (NEFF et al. 1974) - als Prädispositionsstellen der Kalkniederschläge auf (RICHARDS 1974, HEATH und ROBERTSON 1977, WANG und STEELE 1979).

Neben der Verkalkung der Alveolarsepten wird in vielen Fällen auch eine Beteiligung von Kapillargefäßen und Bronchialwänden beobachtet (RICHARDS 1974, CONGER et al. 1975, CUVELIER und FIEVEZ 1976, HEATH und ROBERTSON 1977 und WANG und STEELE 1979). Die venösen Kapillaren sind dabei offenbar stärker betroffen im Vergleich zu den arteriellen Gefäßen. Kleine, eingelagerte Kalkgranula sind hierbei ebenso charakteristisch wie Intimafibrose und Lumeneinengung (HEATH und ROBERTSON 1977). Es finden sich auch Kalkinkrustierungen der Bronchien und Bronchioli in Basalmembran und in den Muskelfasern. Gelegentlich sind auch die Verbindungen von Alveolen und Bronchioli, Ductulus alveolaris, mit größeren Kalkmassen oder in Form von lamellären Verhärtungen betroffen (CONGER et al. 1975). Diese Kalkmassen lösen dabei in der Regel Fremdkörper-Riesenzell-Reaktionen aus. Insgesamt jedoch scheinen Bronchien und Bronchioli gewöhnlich weniger von der Verkalkung betroffen zu sein (RICHARDS 1974).

Im Mikroskop imponieren neben den Kalkniederschlägen - mit dem Färbeverfahren nach von Kossa oder der für Kalksalze spezifischen VOIGT'schen Färbemethode nachzuweisen - in der Umgebung junges Bindegewebe, reich an Fibroblasten und gelegentlich auftretende Riesenzellen (NEFF et al. 1974, CUVELIER und FIEVEZ 1976). Diese Fibrosierungstendenz wird auch in dem von ICHIHARA und FURUSE (1977) beschriebenen Krankheitsfall

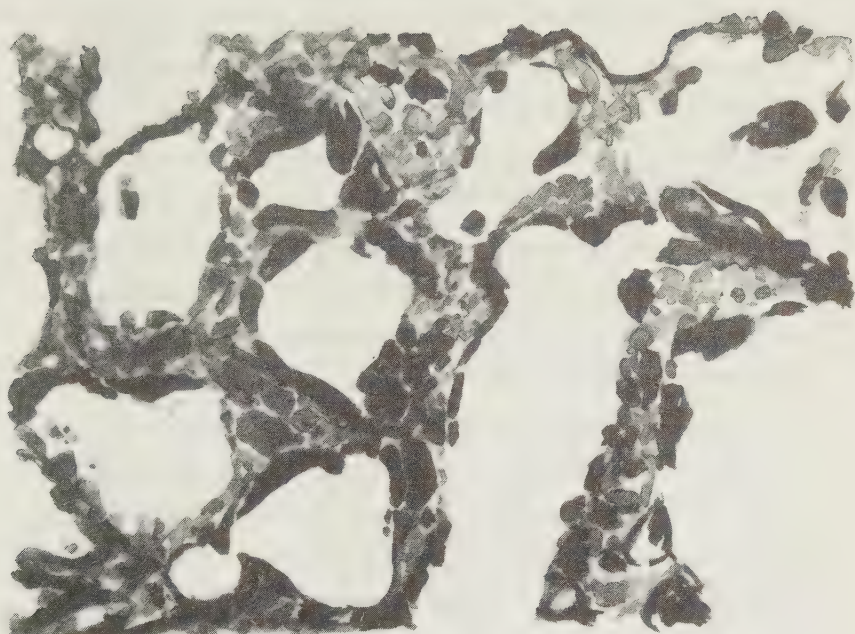


Abb. 7 Zeichnung eines mikroskopischen Bildes einer metastatischen Lungenverkalkung (in Anlehnung an CABAL 1976). Das Lungengewebe zeigt massenhaft Calciueinlagerungen, deutlich wird die Verbreiterung der Alveolarsepten mit zellulärer Reaktion.

herausgestellt. Die Fibrosierung kann ganz unterschiedliche Ausmaße annehmen. Keine mikroskopisch erkennbare Zellproliferation lag bei dem Patienten vor, den HEATH und ROBERTSON (1977) beobachteten, obgleich in diesem Fall wie in anderen Fällen eine Primärerkrankung der Niere zugrundelag. SMITH und Mitarbeiter berichten von einem Fall einer polyzystischen Nierenerkrankung, der durch das gleichzeitige Auftreten und Fehlen fibrotischer Reaktionen in der Umgebung von Kalkdepots gekennzeichnet war. Bei Alveolarwandverkalkungen konnten die dazugehörigen Alveolarräume entweder mit Fibroblasten gefüllt oder leer sein. Milde bis mäßige Alveolarwandfibrosierung in variierendem Ausmaß bei allen seinen 9 Patienten mit verschiedenen Nieren- bzw. primären oder sekundären Knochenkrankheiten beobachteten auch WANG und STEELE (1979). Der Zusammenhang von Verkalkung und Fibrosierung der Lunge (Abb. 7) geht auch aus einer prospektiven Studie an 31 Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Dialysetherapie hervor, in der CONGER et al. (1975) ihre histologischen Befunde an der Lunge zu klassifizieren versuchten:

Histologische Klassifikation der pulmonalen metastatischen Verkalkungen (CONGER et al. 1975)

o	keine sichtbare Verkalkung der Lunge
1+	lineare oder granuläre Ca-Lager entlang der alveolaren Basalmembran und in Kapillarwänden; ungleichmäßige Verteilung
2+	wie bei 1+, jedoch mehr diffuse Gewebeteilung
3+	breite lineare Ca-Lager; verdickte Alveolarsepten, vermehrt interstitielles Kollagen; ungleichmäßig verteilt
4+	wie 3+, jedoch mehr diffuse Gewebeteilung

Bei den imposantesten Fällen dieser Studie - 15 der Probanden starben, 9 davon zeigten pulmonale Verkalkungen - waren nahezu alle Alveolarsepten verkalkt. Auffällig war eine etwas stärkere Beteiligung der oberen Lungenlappen.

Der histologisch e r k e n n b a r e A b l a u f von Verkalkungen an der menschlichen Lunge soll zunächst zu hämatoxilinophilen "Kondensaten" in den alveolären und bronchialen Membranen führen, die zunehmend verkalken (SPENCER 1977). Schließlich kommt es in der Lunge auch zu Kalkeinlagerungen in den Wänden von Gefäßen. Auch nach tierexperimentellen Befunden an Rattenlungen (SCHÄFER 1968) spielt sich die kalziphylaktische Reaktion phasenhaft ab, zunächst im Alveolargerüst und be-

sonders in den elastischen Fasern der Lamina submucosa der großen und kleineren Bronchien, schließlich in den Lungenvenen. Die pulmonalen Arterien sind in der Regel nicht beteiligt. Ähnliche Beobachtungen machten EGGERMANN und KAPANCI (1971), die Ratten eine einmalige Kalcamin-Calciumdosis verabreichten. Die ultrastrukturellen Untersuchungen an den Lungen in den 6 darauffolgenden Tagen zeigten, daß die Lungenverkalkung stets in den Basalmembranen des Epithels und des Endothels der Alveolen beginnt, auf das alveolare Bindegewebe übergreift und schließlich die Blutgefäße einbezieht.

3.2.2. Ultrastruktur und Substratanalyse

Die lichtmikroskopisch unterscheidbaren morphologischen Varianten der Kalkinkrustierung in Form von mehr stäbchenförmiger oder fädiger Kalkniederschlägen bzw. von Kalkplatten sind u l t r a s t r u k t u r e l l im Elektronenmikroskop nicht mehr differenzierbar, sie erscheinen entweder als amorphe oder unregelmäßig eckig fragmentierte Kalkablagerungen (WANG und STEELE 1979). Selbst Kalkknötchen von einem Durchmesser von $0,4 \mu$ sind im elektronenmikroskopischen Bild noch darstellbar.

An den Randzonen solcher Verkalkungsherde sind gelegentlich federähnliche oder büstenformähnliche Strukturen

auffallend, die als Zonen aktiver Kalkeinlagerung gedeutet werden (Abb. 8). Daneben finden sich glattrandige Verkalkungen, die Zonen ohne Stoffwechselaktivität entsprechen sollen (HEATH und ROBERTSON 1977).

HEATH und ROBERTSON (1977) versuchen diesen Befund mit Untersuchungsergebnissen von ALFREY et al. (1976) und CONTIGUGLIA et al. (1973) zu erklären. CONTIGUGLIA und Mitarbeiter unterscheiden zwischen einer *n o n - v i s c e r a l e n* und einer *v i s c e r a l e n* Form metastatischer Verkalkung. Die non-viscerale Form erscheint im subkutanen Gewebe, in der Umgebung von Sehnen, Arterien und Venen. Diese Verkalkungen sollen aus größeren kristallinen Kalkdepots bestehen, deren wesentlicher Bestandteil Hydroxyapatit darstellt. Sie imponieren mit der Kalkdichte ~~von~~ Knochen und haben büstenähnliche Randstrukturen. Gleichzeitig weisen sie eine kräftige Fibrosierungsreaktion auf, die möglicherweise durch das größere Kristallformat dieser Depots entsteht.

Die viscerale Verkalkung - beteiligt sind hier besonders Lungen, Nieren, Herz, Magen und Muskulatur - besteht im wesentlichen aus einer Calcium-Phosphatverbindung, in der 30 % des Phosphors als Pyrophosphat vorliegen (ALFREY et al. 1976, ALFREY und IBELS 1978). Dieser Pyrophosphatanteil soll die kristalline Struktur der Calciumniederschläge verändern und eine Umwandlung zu Apa-

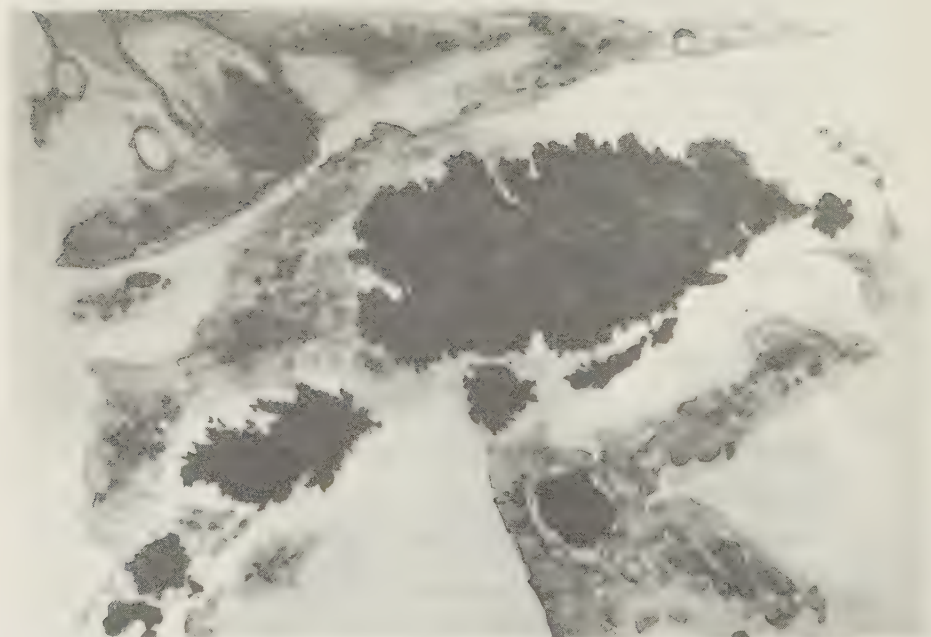


Abb. 8 Zeichnung einer elektronenmikroskopischen Aufnahme des Lungenparenchyms bei metastatischer Verkalkung (nach HEATH et al. 1977). Alveolarwand mit fokalen fe-
derartig geränderten Verkalkungsstrukturen (x 12 500).

tit verhindern. Daher zeigt die viscereale Verkalkungsform keinen Bürstensaum und erscheint in der Röntgenaufnahme kärglich als amorphe Verbindung oder mikrokristallin. Im Gegensatz zur non-visceralen metastatischen Verkalkung soll die Gewebsreaktion bei der visceralen Form auch sehr gering sein.

AMORT und EINBRODT (1970) haben bei einem Patienten mit chronischer Glomerulonephritis Gewebeteile der linken Lunge mit Formamit aufgeschlossen und die Kalkablagerungen röntgenkristallographisch und ultraspektrographisch analysiert. Der Mineralrückstand setzte sich zusammen aus 80 % Tricalciumphosphat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), wenig Magnesiumphosphat, weniger als 10 % Calciumcarbonat ($\text{Ca}(\text{CO}_3)$) und geringen Mengen Phosphorit ($\text{Ca}_5\text{OH}(\text{PO}_4)_3$). Die isolierte Gesamtmineralmenge betrug 13,1 g/100 g Trockengewebe Lunge, die Autoren fanden eine leicht verstärkte Kalzifizierung im oberen Anteil der linken Lunge im Vergleich zum Unterlappen (14 g/12 g). Diese Ergebnisse wurden von NEFF et al. (1974) und CUVÉLIER und FIEVEZ (1976) bestätigt. Diese Autoren fanden daneben noch Calciumoxalat. In dem von NEFF et al. (1974) untersuchten Fall fand sich eine deutliche Dominanz der Calciumcarbonatsalze, die durch die Alizarine-Färbung dargestellt wurden. Der histologische Nachweis von Kalk mit der Färbemethode nach v. Kossa konnte nicht geführt werden, ohne daß die Autoren das erklären konnten. Daß die v. Kossa-Färbung nicht immer zuverlässig ist, zeigen die

Untersuchungen von VOIGT (1957), der eine wesentlich spezifischere Kalkfärbung angegeben hat.

WANG und STEELE (1979) bezweifelten daher mit Recht die Zuverlässigkeit der mit Färbetechniken erzielten Ergebnisse bei der Darstellung von Kalkniederschlägen. Sie meinen, daß zusätzliche organische Substanzen eine Beeinträchtigung im Färbeergebnis herbeiführen. Objektivere Ergebnisse erzielt man durch die Verwendung spektrometrischer Analysen mit energie-dispersiven Röntgenstrahlen im biologischen Material. WANG und STEELE (1979) erhielten in allen von ihnen untersuchten Lungenkalkniederschlägen deutlich prominente Calcium- und Phosphat-peaks. Bei den metastatischen Kalkniederschlägen war der Calciumphosphat-Quotient (1,4 - 2,1) sehr ähnlich den Meßergebnissen bei normalen Knochen (1,9 - 2,5) und bei dystrophischen Verkalkungen (1,8 - 2,0). Magnesium- und Schwefelbestandteile können, wenn überhaupt, nur in Spuren nachgewiesen werden. Die früheren Untersuchungen, die Calcium und Phosphor als die wesentlichen Bestandteile der Kalkniederschläge bei metastatischen Lungenverkalkungen darstellen, wurden damit erneut bestätigt (WANG und STEELE 1979).

Auf die hohe prozentuale Beteiligung von Pyrophosphat (P 207) im Phosphatanteil bei den visceralen Verkalkungen wurde bereits hingewiesen (ALFREY et al. 1976).

Infrarot-Analysen von Kalksubstanzen bei dialysepflichtigen und Patienten mit Hypercalcämie hatten folgende Ergebnisse:

	Ca	PO ₄	P 207
<u>viscerale Verkalkung:</u>	mg/g	Trockengewebe	
durchschnittlich	47,2	26,6	11,0

Im Vergleich dazu ergibt sich für die

non-viscerale Verkalkung:

durchschnittlich	244	111	1,83
------------------	-----	-----	------

Die Ursachen des vermehrten Pyrophosphatgehaltes bei der visceralen Verkalkung sind ungeklärt (ALFREY und IBELS 1978).

3.2.3. Ätiologie und Pathogenese

Als häufigste Ursache metastatischer Lungenverkalkung finden sich Erkrankungen der Niere, der Nebenschilddrüsen und des Knochensystems, wobei nach den neueren Literaturangaben weiterhin die Auffassung besteht, daß Nierenerkrankungen die größte Bedeutung bei der Verursachung von Lungenverkalkungen zukommt (MULLIGAN 1947). Die unterschiedlichen N i e r e n e r k r a n k u n g e n werden bei SPENCER (1977) aufgeführt. Fallbeschrei-

bungen von metastatischer Lungenverkalkung bei chronischer Glomerulonephritis geben AMORT und EINBRODT (1970), CUVELIER und FIEVEZ (1976) und ICHIHARA und FURUSE (1977) an, bei chronischer Pyelonephritis (NEFF et al. 1974, DAVIS et al. 1976) sowie bei Nierenzysten in Form von polyzystischen Veränderungen (SMITH et al. 1969, VELENTZAS et al. 1978) oder Nierenmarkzysten (HEATH und ROBERTSON 1977, VELENTZAS et al. 1978).

Auch bei isolierten Erkrankungen der Nebenschilddrüsen, z.B. bei primärem Hyperparathyreoidismus werden zahlreiche Fälle mit metastatischer Lungenverkalkung beschrieben (COHEN et al. 1977, VELENTZAS et al. 1978). Daneben wird diese Verkalkungsform auch im ursächlichen Zusammenhang mit primären Knochenerkrankungen gebracht. Hierzu zählen vor allem die neoplastischen Veränderungen einschließlich der Myelome (RICHARDS 1974, GRAMES et al. 1974).

Darüberhinaus werden auch Kombinationen dieser erwähnten Organerkrankungen der Niere, Nebenschilddrüsen und des Knochens als für Lungenverkalkungen auslösend nicht selten beschrieben. CABAL (1976) berichtet von einem Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bei einer bioptisch gesicherten Nephropathie. ICHIHARA und FURUSE (1977) be-

schreiben einen Fall, bei dem eine metastatische Lungenverkalkung Folge einer chronischen Glomerulonephritis war, die zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse führte. Bei der Osteitis fibrosa oder der Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata handelt es sich um sekundäre Knochenerkrankungen, die auf dem Boden einer Nebenschilddrüsenerkrankung entstehen konnten. Mit Knochendestruktion einhergehende Lungenverkalkungen erwähnen auch BÜCHNER (1965) und ICHIHARA und FURUSE (1977).

Knochendestruktion ohne Beteiligung der Nebenschilddrüse als Folge von in die Knochen metastasierenden Primärtumoren (Magenkarzinom, Nebennierenkarzinom und Bronchialkarzinom sowie Prostatakarzinom, Plasmazelltumoren und Mammakarzinom) führen zu osteoplastischen oder osteolytischen Metastasen. Hierzu tragen HALL et al. (1978) und WANG und STEELE (1979) einige Fallbeschreibungen bei. VELENTZAS und Mitarbeiter (1978) beobachteten sekundäre Knochenzerstörung durch Metastasen eines malignen Lymphoms mit szintigraphisch gesicherten Lungenverkalkungen.

3.2.3.1. Therapeutische Ursachen

Weit seltener sind metastatische Lungenverkalkungen als Folge t h e r a p e u t i s c h e r Maßnahmen. In diesem Zusammenhang müssen die Therapie mit Phosphaten oder Steroiden bei der Behandlung einer Hypercalcämie (NEFF et al. 1974), Calciuminfusionen bei Tetanie (HEATH und ROBERTSON 1977) sowie Hypervitaminosen D (WILSON et al. 1953), Milch und Alkaligabe bei der Behandlung des peptischen Ulcus ventriculi oder duodeni beim sogenannten Milch-Alkali-Syndrom (BURNETT et al. 1949, WERMER et al. 1953) genannt werden. Bei dialysierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Dialyse sind ebenfalls Verkalkungen beobachtet worden, wenn in der Dialyseflüssigkeit hohe Calciumkonzentrationen vorlagen (BONER et al. 1971). Nach NEFF et al. (1974) ist hierzu die Voraussetzung bei gleichzeitig bestehender Hyperphosphatämie gegeben.

Im Tierexperiment verabreichte Parathyreoideaextrakte können ebenfalls zu metastatischen Lungenverkalkungen führen (NEFF et al. 1974).

Die Tabelle 1 - 3 zeigen eine Übersicht von Erkrankungen mit autoptisch gesicherter Diagnose einer metastatischen Lungenverkalkung (nach KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978 und WANG und STEELÉ 1979):

Tabelle 1: Knochenerkrankungen mit autoptisch gesicherter Diagnose einer metastatischen Lungenverkalkung (nach KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978, WANG und STEELE 1979)

Metastatische Lungenverkalkung bei Knochenkrankheiten	Autoren und deren Fälle		
	KALTREIDER et al. (1969) 14 Fälle	HALL et al. (1978) 17 Fälle	WANG und STEELE (1979) 9 Fälle
Multiple Myelome	3	2	1
Akute lymphatische Leukämie		2	
Stammzellen-Lymphom			1
Lymphosarkom, Riesenzelltyp	1		
Retikulumzell-Sarkom	1		
Lungen-Karzinom	1		
Hypopharynx-Karzinom mit Lungenmetastasen	1		
Neuroblastom		1	
Mamma-Karzinom		4	2
Embryonalzell-Tumor		1	
Melanom		1	
Undifferenziertes Lymphom, Sarkoidose		1	
Histiozytisches Lymphom		1	
Adenokarzinom der Lunge			1
gesamt:	7	13	5

Tabelle 2: Nierenerkrankungen mit autoptisch gesicherter Diagnose einer metastatischen Lungenverkalkung (nach KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978, WANG und STEELE 1979)

Metastatische Lungenverkalkung bei Nierenkrankheiten	Autoren und deren Fälle		
	KALTREIDER et al. (1969) 14 Fälle	HALL et al. (1978) 17 Fälle	WANG und STEELE (1979) 9 Fälle
Chron. Pyelonephritis, aplastische Anämie unbekannter Ursache, exogene Hämochromatose	1		
multiglanduläre Tumoren, Hyperparathyreoidismus (due to adenomatous Hyperplasia) bei Nephrocalcinose	1		
Multiglanduläre Adenome, Parathyreoid-Adenome bei Nephrocalcinose	1		
Akute und chronische Pyelonephritis, arterielle Nephrosclerose	1		
Diabetische Glomerulosclerose, chronische Pankreatitis	1		
Polyzystische Niere mit hyperpl. Nebenschilddrüse			1
Chron. Glomerulonephritis			1
Chron. Nierenleiden mit hyperpl. Nebenschilddrüsen			1
gesamt:	5	0	3

Tabelle 3: Sonstige Erkrankungen mit autoptisch gesicherter Diagnose einer metastatischen Lungenverkalkung (nach KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978, WANG und STEELE 1979)

Autoren und deren Fälle			
Metastatische Lungenverkalkung bei sonstigen Erkrankungen	KALTREIDER et al.(1969) 14 Fälle	HALL et al. (1978) 17 Fälle	WANG und STEELE (1979) 9 Fälle
Hemangioendotheliales Sarkom der Leber	1		
Plattenepithel-Karzinom der Wangenschleimhaut		1	
Zungen-Karzinom		1	
Leber-Karzinom		1	
Plattenepithel-Karzinom des Zahnfleisches und Spindel-Zell-Karzinom		1	
Ovarial-Karzinom			1
Hypopharynx-Karzinom, metastatisches Karzinom in der Lunge	1		
gesamt:	2	4	1

Das Auftreten metastatischer Lungenverkalkungen ist von mehreren physikochemischen Faktoren abhängig. Im Vordergrund stehen Störungen im Calcium-Phosphat-Metabolismus. Ursache hierfür können wiederum Erkrankungen der Nieren, der Nebenschilddrüsen und des Knochens sein. Neben den Elektrolytstörungen sind bestimmte Milieuverhältnisse am Ort der metastatischen Verkalkung Voraussetzung.

3.2.3.2. Calcium- und Phosphatmineralhaushalt im Serum

Im fortgeschrittenen Stadium einer Niereninsuffizienz kommt es zum Serumanstieg des anorganischen Phosphates. Eine damit verbundene Hypokalzämie bewirkt eine sekundäre Hyperplasie der Nebenschilddrüsen mit nachfolgender Hyperkalzämie. Anschließend ist ein metastatischer Verkalkungsvorgang möglich (SPENCER 1977). Eine Knochenerkrankung, die mit einer metastatischen Lungenverkalkung einhergeht, ist z.B. die Osteitis fibrosa, die entweder durch ein Adenom oder eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse hervorgerufen wird. Ein Ansteigen des Serumcalciumspiegels als Folge eines verstärkten ossären Abbaus führt in Zusammenhang mit einer erhöhten Phosphatausscheidung zur Nephrocalcinose. Bei Überschreiten einer gewissen Kompensationsschwelle des Calciumphosphat-

angebotes ist die Gefahr eines Nierenversagens gegeben (SPENCER 1977).

Abb. 9 zeigt die Stellung von Niere und Nebenschilddrüse in der Pathogenese der metastatischen Lungenverkalkung schematisch.

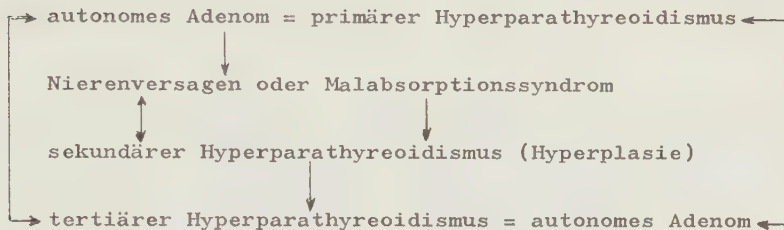


Abb. 9: Die Stellung von Niere und Nebenschilddrüse in der Pathogenese der metastatischen Lungenverkalkung

Neben dem Nierenversagen erwähnen DAVIES et al. (1968) zusätzlich ein Malabsorptionssyndrom als Stimulus für einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

Sie halten ein Autonomwerden des sekundären Stadiums für möglich, da von den 200 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus 12 zusätzlich ein renalglomeruläres Versagen oder ein Malabsorptionssyndrom zeigten. Diesen sogenannten tertiären Hyperparathyreoidismus beschreiben

DE MORGAN und WATERHOUSE (1968) als tertiäre hyperparathyreoide Krise bei einem Patienten mit hyperkalzämischer Krise, der sich von seinem akuten Nierenversagen erholt hatte.

Eine schematische Darstellung der Störung des Calcium- und Phosphatmetabolismus bei verschiedenen Organerkrankungen (in Anlehnung an CUVELIER und FIEVEZ 1976) gibt Abb. 10.

KATZ und Mitarbeiter (1969) konnten in ihren Untersuchungen an 195 Patienten mit chronischem Nierenversagen nachweisen, daß durch die D i a l y s e zwar eine Verbesserung der Hyperazotämie (Urämie) erzielbar ist, ein therapeutischer Effekt bezüglich des sekundären Hyperparathyreoidismus jedoch ausbleibt.

Eine Übersättigung der Extrazellulärflüssigkeit ist gegeben, wenn das C a l c i u m - P h o s p h a t - P r o - d u k t Werte über 35 bis zu 70 annimmt. Eine Präzipitation von Kalk ist das morphologische Substrat des Überschreitens dieses Löslichkeitsproduktes in den verschiedensten Organen (NEFF et al. 1974, CUVELIER und FIEVEZ 1976, ALFREY und IBELS 1978, VELENTZAS et al. 1978 und ACHTER et al. 1978). In Tabelle 4 sind Serum-Calcium- und Serum-Phosphatwerte bei metastatischen Lungenverkalungen mit den assoziierten Primärerkrankungen angegeben

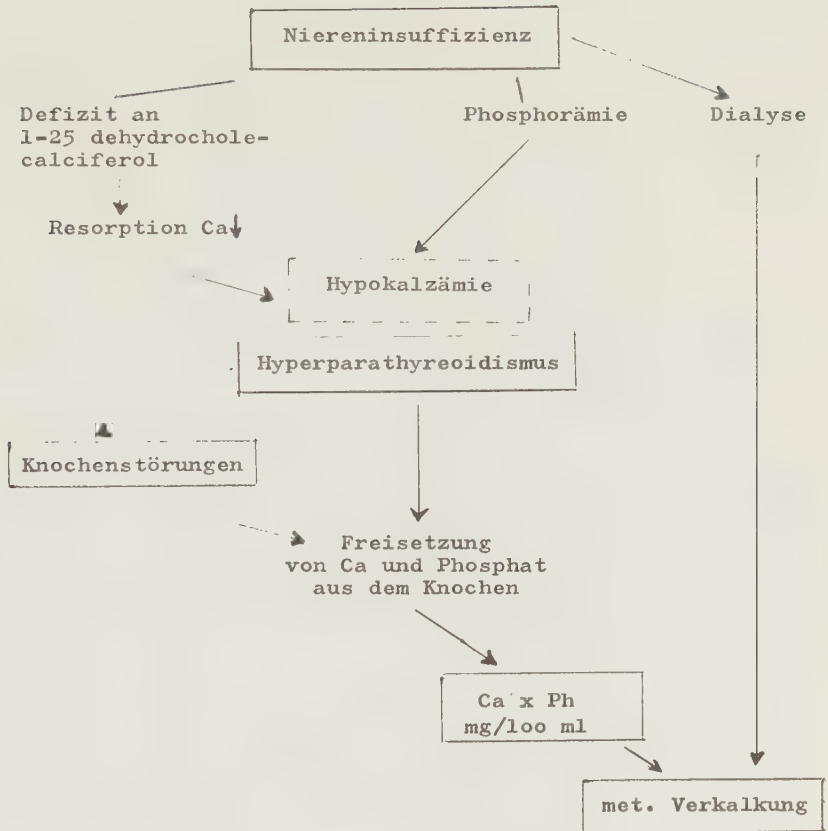


Abb. 10: Schematische Darstellung der Störungen des Calcium- und Phosphatmetabolismus bei verschiedenen Organerkrankungen (in Anlehnung an CUVÉLIER und FIEVEZ 1976)

Tabelle 4: Serumcalcium- und Serumphosphatwerte bei metastatischer Lungenverkalkung mit Angabe der assoziierten Primärerkrankung

Autor	Fall	Diagnose	Calcium mg/100 ml	Phosphat mg/100 ml
WANG u. STEELE (1979)	1	Polyzystische Niere mit Hyperplasie der Nebenschilddrüse	10,9	5,8
	2	Chron. Glomerulonephritis	7,8	9,6
	3	Chron. Nierenleiden mit Hyperplasie der Nebenschilddrüse	8,7	9,5
	4	Stammzellen Lymphom	12,5	5,1
	5	Adenokarzinom der Lunge	13,2	3,5
	6	Multiples Myelom	17,2	7,44
	7	Mamma-Karzinom	13,5	4,7
	8	Mamma-Karzinom	13,8	2,9
	9	Ovarial-Karzinom	16,0	4,4
HALL et al. (1978)	10	Neuroblastom	16,0	o.A.
	11	Mamma-Karzinom	17,0	o.A.
	12	Embryonal Zell-Karzinom	7,7	o.A.
	13	Mamma-Karzinom	18,2	o.A.
	14	Plattenepithel-Karzinom der Wangenschleimhaut	18,0	o.A.
	15	Melanom	15,5	o.A.
	16	Mamma-Karzinom	17,8	o.A.
	17	Akute lymphatische Leukämie	8,2	o.A.
	18	Multiples Myelom	13,6	o.A.
	19	Undifferenziertes Lymphom, Sarkoidose	13,0	o.A.
	20	Histiozytäres Lymphom	15,5	o.A.
	21	Plattenepithel-Karzinom der Zunge	15,0	o.A.
	22	Multiples Myelom	14,0	o.A.
	23	Mamma-Karzinom	21,8	o.A.
	24	Leber Zell-Karzinom	9,0	o.A.
	25	Akute lymphatische Leukämie	16,0	o.A.
	26	Plattenepithel-Karzinom des Zahnfleisches und Spindel-Zell-Karzinom	12,2	o.A.

Fortsetzung Tabelle 4:

Autor	Fall	Diagnose	Calcium mg/100 ml	Phosphat mg/100 ml
KALT- REIDER et al. (1969)	27	Chron. Pyelonephritis	o.A.	o.A.
	28	Multiples Myelom	o.A.	o.A.
	29	Hyperparathyreoidismus (Hyperplasie), Nephro- kalzinose	11,8	10,8
	30	Lymphosarkom, Riesenzelltyp	o.A.	o.A.
	31	Reticulumzell Sarkom	13,3	7,8
	32	Parathyreoidea Adenom, Nephrokalzinose	∅ 9,8	∅ 6,1
	33	Hypopharynx-Karzinom; metastatisches Karzinom in der Lunge	o.A.	o.A.
	34	Akute und chronische Pyelonephritis, arterielle Nephrosklerose	∅ 10,6	∅ 10,5
	35	Lungen-Karzinom	∅ 15,3	∅ 2,9
	36	Multiples Myelom; Para- thyreoidea Adenom	14,0	4,0
	37	Diabetische Glomerulo- sklerose; chronische Pankreatitis	7,5	7,3
	38	Hämangio-endotheliales Sarkom der Leber	∅ 12,6	∅ 3,9
	39	Hypopharynx-Karzinom mit Lungenmetastasen	∅ 15,2	∅ 4,05
	40	Multiples Myelom	∅ 10,2	∅ 2,4

(nach KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978 und WANG und STEELE 1979).

Die Therapie einer hyperkalzämischen Krise bei malignem Lymphom mit oral verabreichtem Phosphat ließ das Calcium-Phosphat-Produkt bis zu einem Wert von 165 steigen. Das gemessene Parathormon lag mit 0,1 ng/ml im unteren Normbereich. Mehrere Wochen nach stationärer Aufnahme zeigte der Patient im Ganzkörperszintigramm eine homogene Aktivitätsanreicherung über beiden Lungen. Serum Calcium- und Phosphatwerte waren zu diesem Zeitpunkt ebenso wie die Nierenfunktion unauffällig gewesen. Die Vermutung einer metastatischen Lungenverkalkung bestätigte sich bei der Autopsie des Patienten, der 5 Monate nach Therapiebeginn an seiner Grundkrankheit starb (ACHTER et al. 1978).

VELENTZAS und Mitarbeiter (1978) stellen mit ihren Untersuchungen an 40 Patienten eine Verbindung zwischen der Speicherung von Knochen darstellenden Isotopen und der Höhe des Calcium-Phosphat-Produktes her. 17 Patienten zeigten positive viscerale Isotopenaufnahme in Magen und Lunge. 13 Patienten hatten ein Calcium-Produkt von über 60, bei den restlichen 4 Patienten lag der Wert unter 60. Das Fehlen visceraler Isotopenaufnahme bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus läßt vermuten, daß dem Parathormon allein keine pathogenetische Bedeu-

tung zukommt, wenn die Erkrankung nicht gleichzeitig mit der Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes einhergeht.

Tierversuchsmodelle mit Ureterligaturen, die später beseitigt werden und künstlich erzeugtem chronischen Nierenversagen bei partiell durchgeführten Nephrektomien lassen ALFREY und IBELS (1978) zu dem Ergebnis gelangen, daß gerade die Hyperphosphatämie eine erhebliche Rolle in der Pathogenese von Lungenverkalkungen spielt. Im Stadium der akuten Urämie lassen sich die Kalkniederschläge vollständig verhindern, wenn entweder vor der Ligatur eine Entfernung der Nebenschilddrüse oder das Entstehen der Hyperphosphatämie unterdrückt wurde. Ebenso bleibt im Modell des chronischen Nierenversagens durch "Phosphatentleerung" eine viscerale Verkalkung aus.

3.2.3.3. Lokale Gewebefaktoren

Neben der Höhe des Calcium-Phosphat-Produktes sind grundsätzlich auch der pH-Wert und sogenannte Inhibitoren der Kalzifikation Parameter, die am Entstehen der metastatischen Verkalkung an den verschiedenen Organen beteiligt sind. Damit kann auch die sehr unterschiedliche Löslichkeitsschwelle des Calcium-Phosphat-Produktes erklärt werden.

ASKANAZY (1901) weist bereits darauf hin, daß eine lokale Gewebsalkalose der Ausfällung von Kalksalzen förderlich sein kann. Auch die Erklärung HUEPER's (1927) von der ursächlichen Beteiligung des pH an der Entstehung metastatischer Verkalkung ist bis heute nicht widerlegt worden (SPENCER 1977). Das alkalische Milieu als Voraussetzung für die Unlöslichkeit der Kalksalze entsteht durch Absonderung saurer Valenzen in die Hohlräume bestimmter Organe wie z.B. in den Lungen, am Magen und in der Niere, wo die Basalmembranen von Schleimhäuten oder Tubulusepithelien in den Transitstrecken des Austausches saurer Valenzen liegen. Der auffallend hohe Anteil an Magnesium und Pyrophosphat bei visceraler metastatischer Verkalkung im Vergleich zum Apatitkalk bei arterieller und periartikulärer Verkalkung läßt vermuten, daß diese Substanzen als Inhibitoren und Stabilisatoren wirken können (ALFREY und IBELS 1978).

BEIN et al. (1979) diskutieren die Möglichkeit lokaler Proteinalterationen bei urämischen Patienten. Die Tatsache geringgradig erhöhter Calcium-Phosphat-Produktwerte (40,28) ließen an eine eingeschränkte Gewebsresistenz gegenüber Kalzifikation bei einem Patienten mit vorangegangener Azotämie denken. Die Autoren verwiesen auf Untersuchungen von SHEAR (1969) und ALVIOLI (1973), die die Besonderheiten der Proteinsynthese und des Kollagenmetabolismus bei Patienten mit Urämie diskutierten.

Auch 3 der 17 Patienten von HALL et al. (1978) hatten normale Serum-Calcium-Werte, was ebenfalls für die Bedeutung lokaler Faktoren spricht.

In etwa 10 bis 30 % aller Patienten findet sich ein Befund der Hyperkalzämie. Im Gegensatz dazu stellt die metastatische Lungenverkalkung ein vergleichsweise seltenes Krankheitsbild dar (HALL et al. 1978). Auch diese Tatsache läßt daran denken, daß lokale Faktoren bei der Kalkausfällung einen Stimulus abgeben.

3.3.3.4. Alters- und Geschlechtsverteilung

Für die Alters- und Geschlechtsverteilung ergibt sich ein ausgeglichenes Verhältnis. 20 der insgesamt 40 Patienten der verschiedenen Autoren (KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978, WANG und STEELE 1979) waren Frauen. Das Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten betrug 48,97 Jahre. Der Zeitpunkt einer Diagnosestellung konnte aufgrund der klinischen Eigenart der Erkrankung in den meisten Fällen nicht angegeben werden. Etwa um 10 Jahre jünger sind die 9 Dialysepatienten, die CONGER und Mitarbeiter (1975) untersuchten. Hier lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Autopsie bei 38,7 Jahren, wobei die Patienten zwischen 21 und 55 Jahre alt wurden. Über die Geschlechtsverteilung geben die Autoren keine Angaben. Im

folgenden Diagramm (Abb. 11) findet sich eine Altersverteilung bei 40 Patienten mit autoptisch gesicherter metastatischer Lungenverkalkung (KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978, WANG und STEELE 1979).

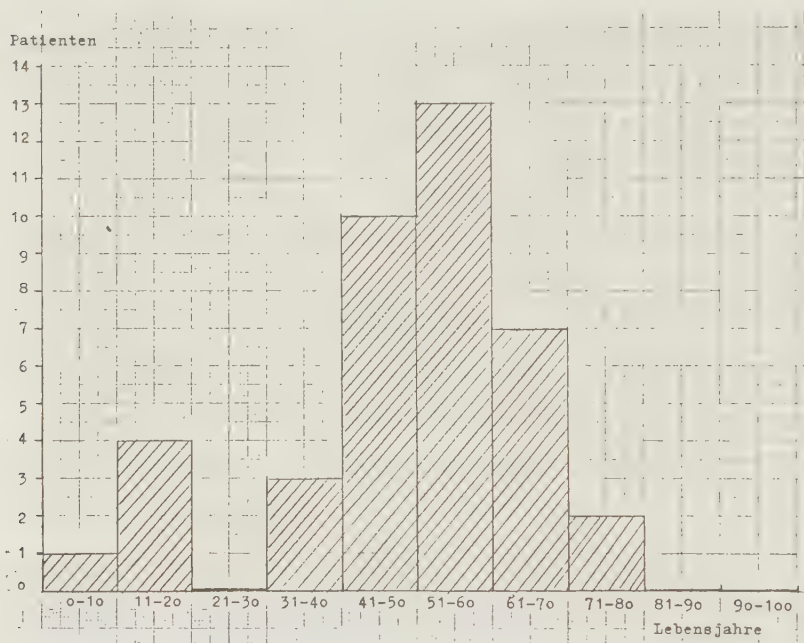


Abb. 11 Altersverteilung bei 40 Patienten mit autoptisch gesicherter metastatischer Lungenverkalkung (nach KALTREIDER et al. 1969, HALL et al. 1978, WANG und STEELE 1979)

3.3. Idiopathische Lungenverkalkungen

Das amerikanische Komitee für diagnostische Standardisierung von Erkrankungen der Atemwege hat die nicht durch Infektion bedingten Reaktionen der Lunge in zwei Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob die Reaktionsursache bekannt oder unbekannt ist. Die Einteilung erfolgte unter Berücksichtigung klinischer, radiologischer und pathologischer Befunde. In die Gruppe mit bekannter Ätiologie wurden 6, in die zweite mit unbekannter 4 Krankheitsbilder eingeordnet. Die seltener vorkommenden Krankheitsbilder mit unbekannter Ursache wurden in die Untergruppe "Verschiedenes" eingereiht. Dazu gehört unter anderem auch die pulmonale alveoläre M i c r o l i t h i a s i s (Tab.5). Nicht aufgeführt wurde in diesem Zusammenhang die idiopathische P n e u m o p a t h i a o s t e o p l a s t i c a, welche im folgenden neben der Microlithiasis alveolaris behandelt werden soll.

3.3.1. Die Microlithiasis alveolaris pulmonum

Die Microlithiasis alveolaris pulmonum wurde erstmals von HARBITZ (1918) beschrieben und von PUHR (1933) namentlich bezeichnet. Es ist eine sehr seltene Erkrankung, die durch intraalveolär gelegene Microlithen gekennzeichnet ist, welche sich diffus über das Lungengewebe verteilen. In der Weltliteratur wurden bisher etwa 100 Fälle

Tabelle 5: Definitionen und Klassifikation nicht infektiöser Lungenerkrankungen des amerikanischen Komitees für diagnostische Standardisierung respiratorischer Erkrankungen (n. RENZETTI et al. 1966)

A) Noninfectious Lung Reactions of Known Origin

1. Reaction to Inorganic Dusts

Silica

Silicosis

Silicosis with Infection

Silicosis with chronic obstructive pulmonary disease

Silicosis with rapid progression (Bauxite, diatomaceous earth)

Silicosis with rheumatoid arthritis (Caplan's Syndrome)

Silicates

Asbestosis

Talcosis

Beryllium

Acute berylliosis

Chronic berylliosis

Iron, Tin, Barium

Siderosis

Stannosis

Baritosis

2. Reaction to Organic Dusts

Byssinosis (cotton fiber)

Bagassosis (sugar cane)

Farmer's lung

Maple bark disease

3. Reaction to Fumes and Gases

Metal fumes (cadmium, zinc)

Irritant gases NO₂ (silo filler's disease),

Cl₂, SO₂, SO₃, COCl₂, (phosgene),

etc.

4. Reaction to Drugs

Eosinophilic pneumonia

Diffuse interstitial fibrosis

5. Reaction to Ionizing Radiation

Radiation pneumonia

6. Lipid pneumonia

Fortsetzung Tabelle 5:

B) Noninfectious Lung Reactions of Uncertain Origin

Diffuse Interstitial Fibrosis

Etiology undetermined
Secondary to other pulmonary disease
(sarcoidosis, berylliosis, histiocytosis)
Associated with systemic disease (scleroderma,
rheumatoid arthritis)

Sarcoidosis

Necrotizing Angiitis

Polyarteritis nodosa
Wegener's granulomatosis
Goodpasture's syndrome (pulmonary hemosiderosis
and nephritis)

Histiocytosis

Eosinophilic granuloma
Hand-Schüller-Christian disease
Letterer-Siwe disease
Gaucher's disease
Niemann-Pick disease

Miscellaneous

Pulmonary alveolar proteinosis
P u l m o n a r y a l v e o l a r
m i c r o l i t h i a s i s
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Amyloidosis

beschrieben (BILALIS et al. 1973, THURAIRAJASINGAM et al. 1975, THIND und BHATIA 1978). Bei der Diagnosestellung fällt immer wieder die Diskrepanz zwischen den massiven klassischen radiologischen Befunden auf der einen Seite und der relativ geringen, meist fast klinisch stummen Symptomatik auf der anderen Seite auf (O'NEILL et al. 1967, HOSSEIN 1973, BROWN et al. 1978). Eine Lungenbiopsie ist für die Diagnose in der Regel nicht notwendig, sie wird jedoch relativ häufig angewandt, da differentialdiagnostisch erhebliche Probleme in der Unterscheidung von anderen Erkrankungen mit miliarem Röntgenbildmuster bestehen (MANDI et al. 1968, PETIT et al. 1968, GEUBELLE et al. 1971, BILALIS et al. 1973, THIND und BHATIA 1978).

Oft bleiben die Patienten über Jahre hinaus symptomfrei, bei ausgiebigster radiologischer Symptomatik. In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung jedoch progressiv, kann aber auch zum Stillstand kommen und für Jahre oder Monate stationär bleiben (THIND und BHATIA 1978).

MANZ (1954) beschreibt einen Fall, der sich über die Dauer von 25 Jahren schrittweise entwickelte. Bei DE VELASCO (1964) dauert die Entwicklung des Krankheitsbildes über 40 Jahre. Andere Autoren beschreiben Fälle, die sich relativ rasch innerhalb eines Jahres vollstän-

dig ausgebildeten (BIRESSI und CASASSA 1956). Im Endstadium der Erkrankung zeigen die meist älteren Patienten Atemnot und die Symptomatik eines Cor pulmonale, das schließlich zum Tode führt (HOSSEIN 1973, BILALIS et al. 1973, THIND und BHATIA 1978). Das Durchschnittsalter der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist in der Mitte des vierten Lebensjahrzehntes. Das Auftreten der Erkrankung wurde jedoch auch bei frühgeborenen Zwillingen und bei einer 80-jährigen Patientin beschrieben (THURAIRAJASINGAM et al. 1975, ONADEKO et al. 1977, SPENCER 1977). Verschiedene therapeutische Versuche haben sich als wertlos gezeigt. Auch der Versuch bronchopulmonaler Waschungen brachte keine Fortschritte in der Therapie (PALOMBINI et al. 1978).

3.3.1.1. Morphologie und Morphogenese

Bei der Autopsie imponieren vor allem Gewicht und verhärtete Konsistenz der Lungen. Ihre F o r m ist außergewöhnlich gut erhalten und konstant, die unteren Lungengeschosse sind oft blass und steinhart. Oft lassen sich die Lungen nicht in der üblichen Weise schneiden, häufig müssen sie regelrecht aufgesägt werden, wobei die Schnittflächen - mit der von GOUGH und WENTWORTH (1949) angegebenen Technik - sehr rauhem Sandpapier ähneln (SPENCER 1977). Die Pleuraoberflächen sind meist frei von Adhä-

sionen und entzündlichen Veränderungen. Die Lungen kollabieren nicht und versinken manchmal bei der Schwimmprobe. Auffällig ist das Fehlen purulenten Exudates von Infektionen und Blutungen. Myriaden winzig kleiner Knötchen oder Flecken kennzeichnen die Schnittfläche (HOSSEIN 1973). Bei Erwachsenen ist die Pleura verhärtet, verdickt und knotig, die basalen Lungenabschnitte sind meist stärker befallen und hinterlassen ein sandiges Tastgefühl. Bei der Sektion fallen häufig kleine gelbbraune Körnchen aus dem Lungengewebe (THURAIRAJASINGAM et al. 1975). Eine bei einer Thorakotomie durchgeführten Lungenbiopsie bei einem 25-jährigen Patienten zeigte makroskopisch verdickte Pleuren mit kleinen schmirgelpapierähnlichen Knoten. Etwa ein Drittel der Alveolen sind mit Kalkkonkrementen unterschiedlicher Größe ausgefüllt (BILALIS et al. 1973).

Die m i k r o s k o p i s c h e Untersuchung der Lunge nach Entkalkifizierung mit 20 %iger Salpetersäure zeigt, daß die Alveolen und gelegentlich ein Bronchio-lus "psammomähnliche" Körper sogenannter Calcospheriten enthalten. Diese aus konzentrischen Schichten aufgebauten Calcospheriten entbehren jeglicher Kernstruktur. Am besten erkennt man sie in nicht entkalkten Gefrierschnitten bzw. in Röntgenabbildungen solcher Schnitte. Die zwiebelschalenähnlich geschichteten Mikrolithen zeigen neben ihrem konzentrischen Aufbau zu-

sätzlich strahlenförmig angeordnete Striae und werden damit morphologisch mit den nicht verkalkten Corpora amylacea vergleichbar (Abb. 12). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zu diesen Körpern ist ein dunkles Zentrum. Ihre äußere Form ist annähernd rund, eine Verbindung zu den Alveolarwänden scheint für die Mehrzahl der Kalkkörper nicht zu bestehen (SPENCER 1977), (Abb. 13a und 13b). Vereinzelt sind sie jedoch umlagert von Zellelementen insbesondere von Histiozyten, über die sie dann direkten Kontakt mit der Alveolarwand aufnehmen können (BILALIS et al. 1973). Die Größe der Kalksteine schwankt im Durchmesser zwischen 80 und 100 μ (KAWAKAMI et al. 1978). Gelegentlich finden sich auch Microlithen, die von einer Knochenschicht eingerahmt sind, sodaß Knoten mit einem Durchmesser von mehreren Millimetern als weisse Flecken durch die Pleura sichtbar werden (SPENCER 1977). Das Lungengewebe kann lokal durch die Calcospheriten eine erhebliche Veränderung erfahren, sodaß die Kalkkonkremente untereinander nur durch Überreste von Alveolarwänden getrennt werden (SPENCER 1977). Fremdkörperreaktionen und fibröser Umbau im Sinne einer chronischen Entzündung sind unterschiedlich ausgeprägt, sie können spärlich aber auch als massive Begleitreaktionen erkennbar sein (HOSSEIN 1973, THURAIRAJASINGAM et al. 1975, ONADEKO et al. 1977). Unveränderte Alveolarwände ohne Fibrosierungstendenz zeigt ein Fall von THIND und



Abb. 12 Stark vergrößerte Darstellung eines intra-alveolär gelagerten Microlithen. Das dunkle Zentrum, die konzentrische Schichtung und die radialen Striae sind charakteristisch. Zeichnung nach THIND und BHATIA (1978)

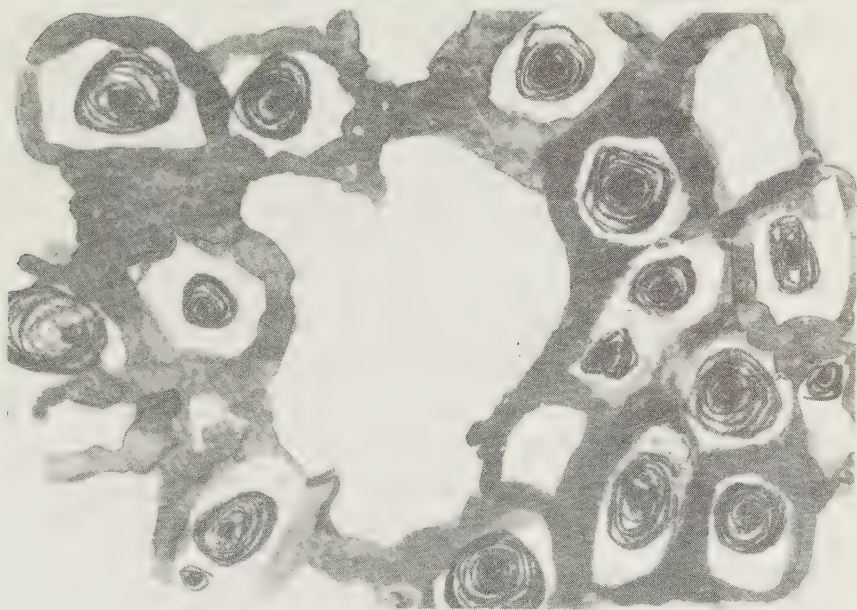
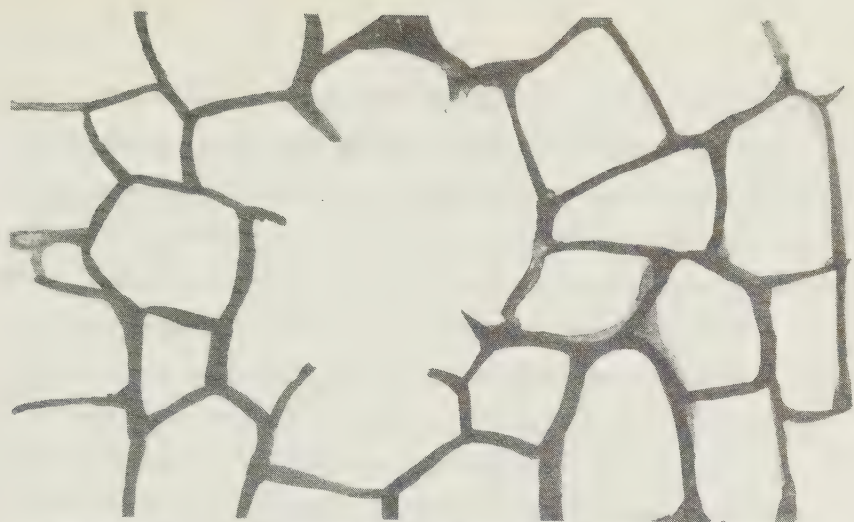


Abb. 13a, b: Schematisiertes Lungengewebe bei einer Microlithiasis alveolaris pulmonum. Die Alveolen sind mit zahlreichen kleinen konzentrisch geschichteten Steinbildungen gefüllt, die Alveolarwände verbreitert (unten). Kontroll-Lunge (oben)

BHATIA (1978). Es handelte sich hier wie in den Fällen von ONADEKO et al. und THURATRAJASINGAM et al. um einen jugendlichen Patienten. Auch SPENCER (1977) und KAWAKAMI et al. (1978) beschreiben die starke Fibrosierungstendenz des Interstitiums, das reich an kollagenen Fasern und elastischen Faserelementen sein kann. Hier können die Microlithen gelegentlich auch innerhalb der Alveolarwände liegen. Gelegentlich werden Calcospheriten auch noch in Bronchialwänden und im extrapulmonalen Gewebe der Testes und lumbaler Sympatikganglien entdeckt (BILALIS et al. 1973, SPENCER 1977).

Die m o r p h o g e n e t i s c h e Voraussetzung zur Entstehung der Microlithen sieht TAO (1978) in der Existenz von CURSHMAN-Spiralen, eine Besonderheit, die gewöhnlich bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen zu sehen ist. Die Lokalisation dieser Spiralen sind die kleinen Bronchien oder die Bronchiolen, deren Wandungen sie anhaften.

Die Sputumuntersuchungen von 26 % der Patienten mit diesem Krankheitsbild enthielten Microlithen. Nur 1 % der Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (z.B. Tbc) zeigten diesen Sputumbefund. Die durchschnittliche Anzahl an Microlithen lag pro Sputumprobe zwischen 1 und 20, ihr Durchmesser zwischen 100 und 300 μm . Sputumproben von Patienten mit unauffälligem Lungenbefund waren

dagegen frei. Der Ort der Microlithenbildung ist also identisch mit der Lokalisation der CURSHMAN-Spiralen.

Die sukzessive Anlagerung von Calciumsalzen an die Schleifen der Spiralen führt zu deren kontinuierlichem Wachstum. Hustenstöße können zum Abbrechen der Microlithen und ihrem Erscheinen im Sputum führen. Umgekehrt können sie auch bis in die Alveolen aspiriert werden (TAO 1978). KAWAKAMI und Mitarbeiter (1978) sehen in den strukturlosen zentralen Anteilen größerer Microlithen, die den undeutlich strukturierten Kleinmicrolithen entsprechen, deren Bildungsbeginn. Diese Zentren stellen nach Ansicht dieser Autoren eine intraalveoläre Anhäufung von Zellen oder Exsudat dar, die zum Startpunkt des Microlithenwachstums werden. Elektronenmikroskopisch ist allerdings der Nachweis dieser Substanzen nicht gelungen (KAWAKAMI et al. 1978).

Wahrscheinlich sind auch lokale Gewebefaktoren Grundlage für eine Bildung von Microlithen. Bei experimentellen Untersuchungen werden folgende Faktoren für die Ausbildung von Gewebsverkalkungen diskutiert:

- Citratkonzentration
- Gewebealkalität
- Änderungen der Eigenschaften Ca-bindender Proteine
- Einlagerung saurer Mukopolysaccharide
- Änderung der Ausbildung der Mukopolysaccharide

(O'NEILL et al. 1967).

3.3.1.2. Ultrastruktur und Substratanalyse

Die u l t r a s t r u k t u r e l l e n Untersuchungen beschreiben die Microlithen als kugelförmig, unregelmäßig geformt und teilweise auch gelappt. An manchen Stellen sind sie zusammengewachsen. Ihre äußere Oberfläche ist granulär bis rauh, begleitet von Anlagerungen. Der Vergleich mit der Oberfläche eines Blumenkohls wird angeführt. Die innere Struktur besteht aus konzentrisch geschichteten Lagen, kleinere Microlithen sind wie das Zentrum auch der größeren strukturlos. Weder Zell- noch Faserstrukturen können auf der Schnittfläche eines Microlithen nachgewiesen werden. Der periodische Abstand der Schichten beträgt nach diesen Untersuchungen 50 Å. Mit dem Elektronenmikroskop erkennt man zudem aufgelöste Alveolarepithelzellen, welche den Microlithen anliegen. Ihre Zelltrümmer füllen den Zwischenraum zu Alveolarwandresten aus. Die Zerstörung der Epithelzellen einschließlich der alveolären Basalmembranen führt zur Ausbildung dicker kollagener Faserbündel, die in direktem Kontakt mit den Microlithen stehen. Die schon mikroskopisch erkennbare massive interstitielle Elastosis ist charakteristisch. Ausgeprägtes Ödem im Interstitium und Pinocytose der Kapillarendothelzellen als auch der Alveolarzellen Typ I sind auffällig. Die Basalmembran dazwischen ist verdickt. Das Bronchialepithel soll keine Veränderungen durch diese Kalkkon-

kreme nte zeigen (KAWAKAMI et al. 1978).

C h e m i s c h bestehen die Calcopheriten aus Calciumphosphat (MANDI et al. 1968, HOSSEIN 1973, SPENCER 1977). Eisen und Magnesium sind nur in Spuren vorhanden. Auch Calciumcarbonat kann ein chemischer Bestandteil sein.

3.3.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Die Ä t i o l o g i e der Microlithiasis alveolaris pulmonum ist nicht bekannt (SOSMAN et al. 1957, THURAIRAJASINGAM et al. 1975, ALIZADEH und SHAHIDI 1976 sowie BROWN et al. 1978). Die Überlegungen zur Ätiologie werden empirischen Erfahrungen entnommen oder basieren auf pathophysiologischen Spekulationen. Ein Schlüssel zur Ätiologie liegt in der familiären Inzidenz der Erkrankung, sie spricht dafür, daß es sich um eine genetische Störung handeln kann. In über der Hälfte der Fälle von SOSMAN et al. (1957) wurde diese f a m i l i ä r e H ä u f u n g der Erkrankung sichtbar. 13 seiner 23 Patienten waren Mitglieder von 5 Familien. Die von den Autoren angestellte Vermutung geht dahin, daß ein kongenital bedingter enzymatischer Stoffwechseldefekt auf der Ebene der Alveolaroberflächenmembran vorliegen könnte.

Fortsetzung Tabelle 6:

Autor	Alter bei Diagnosestellung der MAP Geschlecht	Einweis. Diagn. bzw. ursprüngl. Diagnose	Leitsymptom (pulmonal)	Familiäre Inzidenz
HOSSEIN (1973)	12 J. weibl.	nicht angegeben	trockener Husten	negativ
GEUBELLE et al. (1971)	7 J. männl.	Schirmbild-untersuchung der Schule	fehlen	negativ
PETIT et al. (1968)	12 J. weibl.	Tbc gesichert	Atembeschwerden, Entwickl.-Störungen	nicht angegeben
MANDI et al. (1968)	19 J. männl.	Schirmbild-untersuchung	fehlen	

bezieht sich dabei auf SHARP und DANINO (1953), wonach die Microlithenbildung Folge einer einzigen entzündlichen oder vasculären Episode sein kann. Diese Autoren glauben, daß die Uniformität der von ihnen erkannten Körper - bezüglich ihrer Größe - für diese Theorie sprächen.

HOSSEIN (1973), und ALIZADEH und SHAHIDI (1976), sehen einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und Schnupftabak inhalierenden Personen, die sie besonders in Thailand beobachten konnten.

Einige Fälle dieser Erkrankung wurden auch bei Herzfehlern, so bei der Mitralstenose beobachtet sowie in einigen Fällen von pulmonaler Fibrose (SPENCER 1977).

Aus der Auswertung der Tabelle 6 ergibt sich, daß die Diagnose der MAP bei den jüngeren Patienten meist zufällig im Rahmen von Routinedurchleuchtungen des Thorax gestellt wird (MANDI et al. 1968, GEUBELLE et al. 1971, BILALIS et al. 1973) oder sie wird durch prospektive Untersuchungen in Fällen familiärer Häufung gefunden (BILALIS et al. 1973, KAWAKAMI et al. 1978). In einigen Fällen wurden die Diagnosen auch im Rahmen stationärer Krankenhausaufenthalte gestellt, bei denen Übersichtsaufnahmen des Thorax angefertigt wurden (THURAIRAJASINGAM et al. 1975, ONADEKO et al. 1977). Die 15 Patienten unserer Aufstellung haben ein Durchschnittsalter von 19,33 Jahren. In der Literatur liegen die Angaben zum Altersdurchschnitt dieser Er-

krankung etwa bei 35 Jahren.

Trennt man die Geschlechter, so ergibt sich ein Verhältnis von 8 : 7, die Verteilung ist demnach in etwa gleich und entspricht den Feststellungen von HOSSEIN (1973) und THURAIRAJASINGAM et al. (1975), die eine sexuelle Gleichverteilung bei diesem Krankheitsbild annehmen.

Aus den Angaben unserer dargestellten Fälle die zwischen 1968 und 1978 beschrieben wurden, läßt sich entnehmen, daß in den Fällen mit familiärer Häufung des Auftretens des Krankheitsbildes offenbar das weibliche Geschlecht bevorzugt wird.

Wie die Ätiologie ist auch die Pathogenese der Microlithiasis alveolaris pulmonum weitgehend unbekannt. Sorgfältige Studien vieler Falldarstellungen zeigen keine Störungen im Calcium-Stoffwechsel (TAO 1978). Auch eine Störung des Calcium- und Phosphathaushaltes liegt in der Regel nicht vor (BILALIS et al. 1973, THURAIRAJASINGAM et al. 1975, ALIZADEH und SHAHIDI 1976, THIND und BHATIA 1978). Eine Ausnahme bildet offenbar der Fall, der von GEUBELL und seinen Mitarbeitern (1971) beschrieben wird. Hier fand sich eine intestinale Störung im Calcium-Metabolismus, die Calciumabsorption war deutlich erhöht. Übrige klinische Befunde und Lungenfunktionsproben waren weitgehend normal.

Nach UEHLINGER (1965) kann man den Krankheitsverlauf in 3 Phasen einteilen. Der zunächst beschwerdefreie Patient entwickelt mit langsamer Progression nach Jahren oder Jahrzehnten Atemnot, zunehmende Dyspnoe und schließlich ein Cor pulmonale.

Phase I: In der Lunge finden sich zahlreiche Miliarherde, welche eine Tuberkulose oder eine Sarkoidose im Stadium II vortäuschen können. In dieser Phase der Microlithenbildung kann nur durch eine Lungenbiopsie die richtige Diagnose gestellt werden. Schon bei Kindern und Neugeborenen sind solche Befunde möglich.

Phase II: Kompensierter, über mehrere Jahrzehnte anhaltender Zustand mit interkurrenter Bronchitis oder Bronchopneumonien. Die Anzahl und Größe der microlithischen Herde sind im Röntgenbild deutlicher. Hervorstechend ist die Dissoziation zwischen klinischem und röntgenologischem Befund. Das Röntgenbild wird von vielen Autoren für pathognomonisch gehalten.

Phase III: Hier steht die kardiorespiratorische Insuffizienz im Vordergrund. die physiologische Atemreserve ist erschöpft. Die Dauer dieser Phase erstreckt sich meist nur etwa über ein Jahr.

3.3.2. Pneumopathia osteoplastica

Verknöcherungen im Lungenparenchym sind außerordentlich selten und erscheinen meist in solitärer Form als eigenständige Geschwulst (Osteom, osteogenes Sarkom) oder als induzierte Metaplasie im Rahmen von bestimmten Tumoren (Karcinoid, Hamartom, Bronchialkarzinom u.a.) sowie in tumorförmigen Amyloidablagerungen. Auch Knochenanlagen in Lungenteratomen wurden beobachtet (STANULLA et al. 1975, SCHMITT et al. 1978).

Die T r a c h e o - bzw. B r o n c h o p a t h i a o s t e o p l a s t i c a und auch die gelegentlich beobachteten herdförmigen regressiven P l e u r a - v e r k n ö c h e r u n g e n betreffen nicht das Lungenparenchym im eigentlichen Sinn und sollen hier nur namentlich erwähnt sein (PATZELT und THOMAS 1970, SPENCER 1977).

Bei der i d i o p a t h i s c h e n P n e u m o p a t h i a o s t e o p l a s t i c a handelt es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild. Die Geschichte der Beschreibung dieser Erkrankung reicht in das Jahr 1856, als LUSCHKA die erste treffende Beschreibung einer "verästigten Knochenbildung im Parenchym der Lunge" beschrieb (LUSCHKA 1856). Das sehr seltene Krankheitsbild ist durch multiple, fokale bis diffus angelegte Ossifikationen des Lungenparenchyms gekennzeichnet

(PEAR 1968, MENDELOFF 1971, STANULLA et al. 1975). Bis heute wurden insgesamt 100 Fälle beschrieben (CREMER et al. 1978), wobei allein von POLLAK (1959) exakt 91 Fälle aus dem Schrifttum zusammengestellt werden konnten.

Röntgenaufnahmen des Thorax können erste Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung geben. Frühformen werden dabei leichter als diffuse Fibrose oder Miliartuberkulose verkannt (STANULLA et al. 1975). Eine allgemeingültige Beschreibung einer krankheitstypischen Symptomatik gibt es nicht, in der Regel wird die Diagnose erst auf dem Sektionstisch gestellt (SCHMITT et al. 1978).

3.3.2.1. Morphologie und Morphogenese

M a k r o s k o p i s c h ist die äußere Erscheinungsform der Lungen zunächst unauffällig, beim Durchtasten des Parenchyms imponieren subpleural und interstitiell kalkharte Resistenzen, die sich bei genauerer Darstellung als stopfnadeldicke, bisweilen astähnliche, grauweiße Spangen in spießförmiger oder hirschgeweihartiger Verzweigung charakterisieren lassen. Die leicht zerbrechlichen Hohlgebilde erreichen teilweise Längen bis zu 5 Zentimetern und einen Durchmesser bis zu 5 Milli-

meter. Die bevorzugte Lokalisation sind die basalen Lungenabschnitte. Daneben befinden sich auch kleinere kompakte Verfestigungen, die eine Größe von bis zu 6 Millimetern im Durchmesser haben und auf der Lungenschnittfläche imponieren (SCHMITT et al. 1978, CREMER et al. 1978). Die verschiedenen Fallbeschreibungen unterstreichen, daß diese pathologischen Lungenbefunde bei älteren Patienten häufig mit frischen entzündlichen Infiltraten der Lungen einhergehen (PEAR 1968, POPELKA und KLEINERMAN 1977, MARTI und HANY 1977, CREMER et al. 1978). Diese Kombination von Verknöcherung und Entzündungen darf jedoch nicht regelmäßig erwartet werden (SCHMITT et al. 1978).

H i s t o l o g i s c h lassen sich innerhalb des Krankheitsbildes drei Formen unterscheiden (STANULLA et al. 1975, MARTI und HANY 1977, POPELKA und KLEINERMAN 1977, SCHMITT et al. 1978, CREMER et al. 1978).

1. tuberöse Form

Synonym: Pneumopathia tuberosa, nodosa oder miliaris

2. racemöse Form

Synonym: Pneumopathia osteoplastica racemosa oder reticularis

3. disseminierte Form

Synonym: massive oder diffuse Lungenverknöcherung.

Bei der t u b e r ö s e n Form herrschen histologisch regellos verteilte knötchenförmige Ossifikationen von solidem, lamellärem Bau vor (STANULLA et al. 1975). Sie liegen im Interstitium mit häufig erkennbarer topographischer Beziehung zu einem Blutgefäß (CREMER et al. 1978). Vereinzelt wird auch eine intraalveoläre Lokalisation beobachtet (POPELKA und KLEINERMAN 1977). Im allgemeinen handelt es sich um reifes Knochengewebe mit eingebetteten Osteozyten. Mukoide Degenerationsbezirke, Chondroblasten, Hämosiderophagen, Amyloid, Perichondrium bzw. periostartig gefügtes Bindegewebe werden in der Regel nicht gefunden. Fibröse Verbindungen zwischen den einzelnen Knötchen wurden ebenfalls nicht beobachtet (CREMER et al. 1978).

Abb. 14 zeigt das histologische Bild einer nodulären Lungenverknöcherung (Darstellung in Anlehnung an GALLOWAY et al. 1961).

Bei der r a c e m ö s e n Form enthält das Lungenparenchym jeweils ein zartes und filigranartiges Netzwerk aus lamellären Knochenstrukturen, die überwiegend solide gebaut sind. Größer dimensionierte Anteile dieser Knochenneubildungen weisen zentrale Hohlräume auf, welche blutbildendes Knochenmark oder Fettmark in der Regel enthalten. Der Markraum ist durchgehend von Endost ausgekleidet, ohne osteogenetische Zellstrukturen zu



Abb. 14 Zeichnung eines histologeschen Bildes einer nodulären Verknöcherung (nach GALLOWAY et al 1961). Schon bei geringer Vergrößerung (50-fach) sind die in den lamellär geschichteten Strukturen eingebetteten Osteozyten zu erkennen.

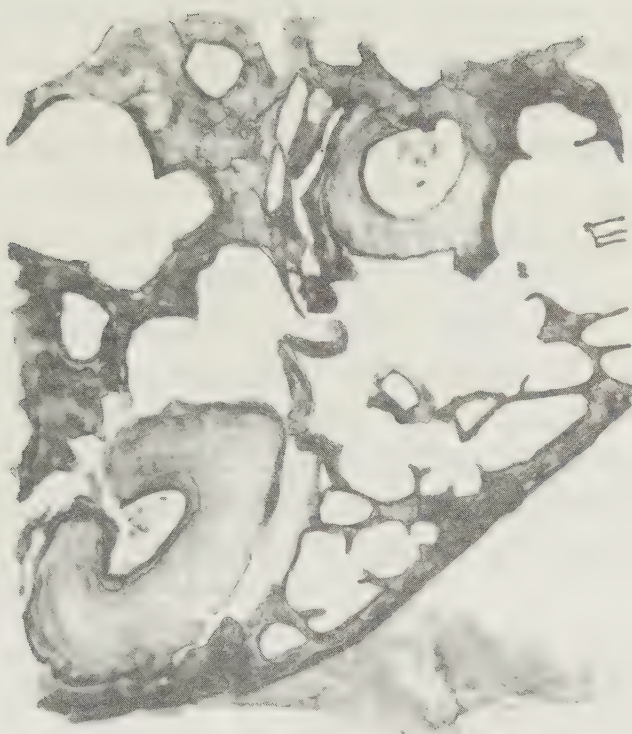


Abb. 15 Histologisches Bild einer Lungenverknöcherung der racemösen Form nach Entkalkung. Ringförmige Scheiben aus vollwertigem Knochengewebe, in den Lumina sind Fett- und Knochenmark nachweisbar (30-fach vergrößert). Zeichnung in Anlehnung an SCHMITT et al. (1978)

zeigen. Das Fettmark besteht aus großen, univakulären, ovalen bis dreieckigen Lipozyten ohne Kollagenassoziation (CREMER et al. 1978). Die Verknöcherungen liegen teils reaktionslos im weitgehend unveränderten Lungengewebe (SCHMITT et al. 1978), teils innerhalb größerer Parenchymlutungen, wobei die Frage der Kausalität bisher offen geblieben ist (STANULLA et al. 1975). Andere Autoren haben umschriebene Fibroseherde mit Knocheninhalt beobachtet (MARTY und HANY 1977). STANULLA und Mitarbeiter (1975) entdeckten Ballungsherde und Verdichtungen aus zahlreichem osteoidem Gewebe, die Knochenvorstufen ähnlich sind. Beziehungen zwischen den Knochenstangen und dem Gefäß- oder Bronchialsystem sollen nicht bestehen (STANULLA et al. 1975).

Abb. 15 zeigt das histologische Bild einer racemösen Lungenverknöcherung nach Entkalkung (Zeichnung in Anlehnung an SCHMITT et al. 1978).

Bei der d i s s e m i n i e r t e n heterotopen Knochenbildung ist die Ausdehnung nicht nur auf die Mittel- und Unterfelder beschränkt, wie es bei den bisher beschriebenen zwei Formen besonders häufig ist, sondern dehnt sich auf sämtliche Lungenfelder aus (SCHMITT et al. 1978).

An 100 Gewebeproben von rechten und linken Lungenflügeln haben CREMER et al. (1978) Aufschluß über die M o r - p h o g e n e s e der verknöchernden Lungenanteile gewonnen. Danach erfolgt das Wachstum der kompakten Knochenknötchen appositionell. Fibroblasten versammeln sich unter gleichzeitiger Transformation im Stroma. Hier produzieren sie Osteoid, sind in der osteoiden Grundsubstanz von einem hellen Hof umgeben und gleichen so gestaltlich Osteozyten. Es resultiert parallelfaseriger oder geflechtartiger Knochen. Vergleichbar ist das histologische Bild mit der Knochenneubildung bei fibröser Dysplasie oder mit dem ossifizierenden Fibrom des Knochens. Eine Gefäßbeteiligung an der Knochenneubildung wird - wie schon beschrieben - nicht beachtet, ebenso fehlen Zeichen des Knochenabbaues.

Bei der racemösen Form ist eine gleich im Anschluß an die Fibroblastentransformation stattfindende Inkorporation eines kleinen Blutgefäßes in das osteoide Material kennzeichnend. Durch wiederum appositionelles Wachstum vom Bindegewebe aus erfolgt eine allmähliche Verlagerung in die Tiefe, so entsteht das Zentrum eines Haversschen Systems. Das Ergebnis dieses Verknöcherungsvorganges ist ein Lamellenknochen mit Faserknochenanteilen (CREMER et al. 1978). Auch PEAR (1968) konnte mikroskopisch mehrmals eine Umwandlung des interstitiellen fibroblastischen Stromas in metaplastisches Kno-

chengewebe nachweisen.

Eine Umwandlung der nodulären Form in die racemöse Form wurde in den Fällen von CREMER et al. (1978) nicht beobachtet. POPELKA und KLEINERMAN (1977) vermuten wie DAUST (1929), daß die Anwesenheit von Marksubstanzen in metaplastischem Knochengewebe eine vom Reifezustand abhängige Veränderung darstellt. DAUST (1929) sieht anhand seiner histologisch untersuchten Serienschnitte in der Regression des adventiellen, perivaskulären Bindegewebes die Voraussetzung für metaplastische Vorgänge (SCHMITT et al. 1978).

E l e k t r o n e n m i k r o s k o p i s c h e Untersuchungen und Vergleiche morphologischer Unterschiede der einzelnen Varianten idiopathischer Lungenverknöcherung wurden bisher noch nicht durchgeführt (SCHMITT et al. 1978). Auch Ergebnisse von S u b s t r a t a n a - l y s e n fanden sich in der uns vorliegenden Literatur nicht.

3.3.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ä t i o l o g i e dieser Erkrankung ist wiederum unbekannt (PEAR 1968, MENDELOFF 1971, STANULLA et al. 1975, SCHMITT et al. 1978). Als gesichert können lediglich kausale Zusammenhänge zwischen nodulärer Ossifikation bei chronischer Blutstauung im kleinen Kreislauf und bei diffuser progressiver interstitieller Lungenfibrose (Hamann-Rich-Syndrom) gelten. GALLOWAY et al. (1961) konnte in einer Studie an 204 Patienten mit Mitralklappenstenose mit Rückstau in den Lungenkreislauf, bei 8 Patienten eine noduläre Lungenverknöcherung autoptisch nachweisen. Aus einem 708 Patienten mit Mitralstenose umfassenden Krankengut beschreiben WILSON und Mitarbeiter (1959) vier Fälle von gesicherter knotiger Lungenverknöcherung. Das Alter der Patienten lag dabei zwischen 27 und 36 Jahren. Es handelte sich um 3 Männer und um eine weibliche Patientin.

Bei 84 Patienten mit HAMANN-RICH-Syndrom wurde das Auftreten knotig-kompakter Ossifikationen in sieben Fällen beschrieben. Dabei variierte sowohl die Anzahl als auch die Verteilung der Knochenknoten. Der jüngste Patient starb mit 32 Jahren, der älteste mit 80 Jahren. Die Dauer der Erkrankung war unterschiedlich, sie wurde zwischen 15 Monaten und bis zu 8 Jahren geschätzt. 5 Patienten überlebten mehr als vier Jahre (MENDELOFF 1971).

Die morphologisch als verästelnd imponierende Lungenverknöcherung läßt Zusammenhänge mit bestimmten Erkrankungen nicht erkennen. Ihre Natur ist weitgehend unklar. Aus diesem Grunde verwenden die meisten Autoren den Terminus "idiopathisch" nur in Verbindung mit dieser Verknöcherungsvariante (SCHMITT et al. 1978). Ursächlich werden zahlreiche sehr unterschiedliche Erkrankungen angegeben, wie z.B. hamartogene bzw. choristomartige Fehlbildungen, echte Neoplasien, extramedulläre Blutbildung bei Osteomyelofibrose. Daneben werden erbliche Faktoren, senile Degeneration und verschiedene Gefäßerkrankungen, hormonelle Faktoren und metaplastische Vorgänge am Lungengrundgerüst angeschuldigt (STANULLA et al. 1975, SCHMITT et al. 1978). Nach MARTI und HANY (1977) können auch sekundäre Noxen wie z.B. Pneumonie diese Realisierung des Krankheitsbildes beeinflussen. Eine Übersicht über die koinzidenten Erkrankungen bei Fällen mit racemöser Lungenverknöcherung mit Angabe von klinischer Symptomatik, Alter und Geschlecht gibt Tabelle 7.

Eine Kombination beider Verknöcherungsformen bestand in den Falldarstellungen der Autoren CREMER et al. (1978), MENDELOFF (1971), und einem Fall eines 34-Jährigen bei STANULLA et al. (1975). Tabelle 7 zeigt pulmonologische Begleiterkrankungen in vier von sieben Fällen. Daneben fallen noch andere koinzidente Erkrankungen unterschiedlichster Art auf. Im Gegensatz dazu war in der vorheri-

gen Aufstellung eine einheitlichere Ätiologie gegeben.

Die folgende Tabelle 8 zeigt noch einmal Durchschnittsalter (bei der Diagnosestellung) und Geschlechtsverteilungen beider Formen der racemösen und der nodulären Lungenverknöcherung, aus den vorher aufgeführten Fällen, im Vergleich.

Tabelle 8: Vergleich von Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung bei racemöser und nodulärer Lungenverknöcherung (Autoren siehe Tab. 7)

	racemöse Form	noduläre Form
Altersdurchschnitt b.Diagnosestellung (Jahre)	60,2	36,1
Geschlechtsverteilung weiblich/männlich	1 : 6	2 : 6

Die Pathogenese der idiopathischen Lungenverknöcherung verläuft ohne erkennbare Störungen innerhalb des Calcium-Phosphathaushaltes (CREMER et al. 1978). Die Auffassungen über eine mögliche Progredienz der Erkrankung divergieren (PEAR 1968, STANULLA et al. 1975), MARTI und HANY 1977). Der Verknöcherung geht

Tabelle 7: Koinzidente Erkrankungen bei racemöser Lungenverknöcherung unter Angabe von klinischer Symptomatik, Alter und Geschlecht. 7 Falldarstellungen von sechs Autoren

Autor mit Anzahl d. Fälle ()	Diagnosen	klinische Symptomatik	Alter	Geschlecht
CREMER et al. 1978 (1)	Asthmoide Emphysebronchitis, stenosierende Coronarsklerose, dekompens. Leberzirrhose, Cholecystolithiasis	o.A.	65 J. verstorben	männlich
SCHMITT et al. 1978 (1)	Scirrheses Magenkarzinom mit Knochenmetastasen, Myositis ossificans circumscripta	hohes Fieber reduz. AZ	53 J. verstorben	weiblich
MARTI und HANY 1977 (1)	Lungenödem, bullöses Lungenemphysem, Morbus Parkinson, stenosierende Coronarsklerose, Rechtsherzhypertrophie, Nebennierenrindenhyperplasie	Belastungsdyspnoe komatös	76 J. verstorben	männlich
POPELKA u. KLEINERMAN 1977 (1)	hämorrhag. Lungenödem, Aortenklappenersatz	progressive Dyspnoe Fieber	52 J. verstorben	männlich
STANULLA et al. 1975 (2)	1. dekompens. Hypertonie, Myokardinfarkt 2. Zufallsbefund (Lungenbiopsie)	o.A. unauffällig	75 J. verstorben 34 J.	männlich männlich
PEAR 1968 (1)	akutes Lungenödem, chron. Pneumonitis und Fibrose, Bronchiektasen, Ruptur eines Hinterwandinfarktes	o.A.	76 J. verstorben	männlich

auch keine Verkalkung pathogenetisch voran (PEAR 1968).

Die Bedingungen zur Verknöcherung sind dann erfüllt, wenn eine Blutung und ein gewisser Stimulus für eine mesenchymale Proliferation vorliegen. Bei Muskelverletzungen sind derartige Zustände günstige Voraussetzungen zur heterotopen Ossifikation (MENDELOFF 1971). Bei Mistrastenose führt ein Anstieg des hydrostatischen Druckes innerhalb der Lungenvenen (GALLOWAY et al. 1961) zur Blutung und Diapedese von Erythrozyten. Die Organisation des Exsudates wird zum Teilfaktor der pathogenetischen Grundlagen in Form der braunen Induration der Lungen. Auch bei der Hamann-Rich-Lunge finden sich intraalveolär zahlreiche Erythrozyten, gefolgt von organisierendem Exsudat und fibroblastischer Proliferation (MENDELOFF 1971).

Daneben gibt es Herdbildungen ohne vorausgegangene Hämosiderinbildung bei der knotigen Ossifikation (POPELKA und KLEINERMAN 1977). Experimentell sind drei Wege zur heterotopen Knochenneubildung möglich (OSTROWSKI und WLODARSKI 1971):

1. Bei epithelialer Osteogenese eines Autotransplantates erscheint kein Knorpel. Dieser Befund entspricht dem Entstehungsmodus membranösen Knochens.
2. Durch Einpflanzen devitalisierten Gewebes - z.B. Dentin - in Muskelgewebe entsteht Knochen.

3. Durch Anwendung chemischer Induktoren wird eine Transformation von Fibroblasten in Osteoblasten reversibel inhibiert. In vitro Versuche an der knöchernen Matrix von Ratten, bestätigen dies.

Chemisch ist ein saures Medium Voraussetzung. Es ist notwendig zur Kollagensynthese der Knochenmatrix (NIGRA 1973). Eine ähnliche Aminosäuresequenz von Knochenmatrix und Kollagen ermöglicht eine Transformation bei vorausgegangener mediumabhängiger Metaplasie der Fibroblasten zu Osteoblasten.

Dem chemischen Stimulus, Gewebsübersäuerung, hervorgehen z.B. bei Anoxie oder bei Störung im venösen Rückfluß, assoziiert sich eine mechanische Komponente durch erhöhten Druck auf das Gewebe bei interstitiellem Ödem. Die damit verbundene Verringerung intrazellulären Cyclo-AMPs und-GMPs provoziert erhöhte fibroblastöse Proliferation. Diese Bedingungen sind bei der knotigen Form der Verknöcherung gegeben. Der auslösende Stimulus bei der verästelten Form ist dagegen unbekannt (POPELKA und KLEINERMAN 1977).

4. DISKUSSION

Bei einem unreifen plasmozellulärem Myelom mit Osteolyse und hohen Serum-Calcium-Werten kann es sich definitionsgemäß nicht um ein paraneoplastisches Phänomen, sondern nur um ein Hyperkalzämie-Syndrom handeln. Die zahlreichen Erkrankungen, die mit erhöhten Calciumwerten im Blut einhergehen und mit einer Lungenverkalkung assoziiert sein können, sind in der Literaturübersicht aufgeführt (vgl. auch Tabelle 1-3). Ergänzen läßt sich diese Auflistung durch die Tabelle 9 von Hyperkalzämie-Syndromen nach UEHLINGER (1964).

Tabelle 9: Hyperkalzämie-Syndrome
 (nach UEHLINGER, 1964)

Primärer Hyperparathyreoidismus
Hyperthyreoidismus
Morbus Addison (Hypokortizismus)
Milch-Alkali-Syndrom
Vitamin-D-Intoxikation
Essentielle Hyperkalzämie Lightwood
Essentielle Hyperkalzämie Fanconi/Butler
Immobilisationsosteoporose
Osteolytische Skelettkarzinose
Osteolytische Myelomatose
Karzinome ohne Skelettmetastasen
Sarkoidose

Im untersuchten Fall läßt sich die Lungenkalzifikation der Gruppe der metastatischen Lungenverkalkungen zuordnen. Das Besondere war jedoch, daß die Kalkpräzipitation sich zunächst nicht an den Alveolarsepten abspielte (SCHÄFER 1968, SPENCER 1977), sondern eine eindeutige Prädisposition in den Basalmembranen des Bronchialbaumes zeigte.

ROSS und CHIN (1970) beobachteten einen ähnlichen Fall, bei dem es bei einem multiplen Myelom im Rahmen eines Hyperkalzämie-Syndroms zu einer bevorzugten Verkalkung der glomerulären Basalmembran in den Nieren bei einer nur mäßigen Kalzinose der Alveolarsepten kam. Offenbar kann es im Rahmen einer metastatischen Kalzifizierung zu einer Bevorzugung einzelner Organe kommen, was die Bedeutung lokaler Gewebefaktoren unterstreicht, möglicherweise auch für die Wirksamkeit organspezifischer Noxen oder von Inhibitoren an den Membranen spricht, die das Verteilungsmuster der Kalzifikation beeinflussen (FLEISCH und BISAZ 1962, SCARPELLI 1965).

Unsere aus Formol-fixiertem Restmaterial angefertigten elektronenmikroskopischen Bilder haben keinen Hinweis auf die ätiopathogene Lokalisation oder den Ablauf der Verkalkungen innerhalb der Bronchialwände liefern können. Wir können deshalb die Besonderheit der Lokalisation unserer Befunde nur als eine "Momentaufnahme" in

einem stadienhaften Verlauf einer metastatischen Lungenkalzinose interpretieren (SCHELLMANN und BRUNNER 1976).

Für den zweiten dargestellten relativ seltenen Fall einer Microlithiasis alveolaris pulmonum ist die fast leere Vorgeschichte, der späte Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und Röntgenbefund charakteristisch. Das Röntgenbild bereitete große differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Typisch war, daß die Microlithen expektoriert wurden bzw. im Sputum erschienen. Sie erreichten etwa Reiskorngröße, waren damit also relativ groß. Das Analysenergebnis der Kalkbröckel, das für das Vorliegen von reinem Calcium-Phosphat sprach, steht mit den in der Literatur gemachten Angaben überein (MANDY et al. 1968, HOSSEIN 1973). Die Leitsymptome waren mit rezidivierenden bronchitischen Infekten, mit blutigem Auswurf und Hustenanfällen kennzeichnend. Störungen im Kalkstoffwechsel fanden sich labortechnisch nicht. Die Lungenfunktionsproben deuten auf die beginnende Obstruktion des Lungengewebes und die zunehmende Belastung des kleinen Kreislaufs. Offenbar ist der Zustand jedoch noch kompensiert entsprechend der Phase II nach UEHLINGER (1965).

Über ähnliche Röntgenbefunde bei anderen Familienmitgliedern des Patienten im Sinne einer familiären Häufung wurde uns nichts bekannt.

Die dritte Zufallsbeobachtung der sehr seltenen idiopathischen Pneumopathia osteoplastica läßt durch das Fehlen praktisch jeglicher anamnestischer Daten kaum Anhaltspunkte für die Ätiopathogenese erkennen. Die Diagnose konnte - wie in den meisten bisher beschriebenen Fällen - erst auf dem Sektionstisch gestellt werden, die massiven Veränderungen auf dem Röntgenbild wurden klinisch fehlinterpretiert.

Typisch war die bevorzugte Lokalisation der Verknöcherungsherde in den basalen bzw. peripheren Lungenabschnitten. Die Verknöcherungen waren jedoch in allen Lungenlappen subpleural und intraparenchymatös massiv nachweisbar. Morphologisch ließen sich die Verknöcherungen eher der racemösen Form oder - wegen der Massivität der Befunde und der Verteilung in allen Lappen - der disseminierten Form zuordnen.

Wir fanden auch die insbesondere bei älteren Patienten mit der Verknöcherung einhergehende entzündliche Infiltrate der Lungen, hier jedoch durch eine fortgeschrittene hypostatische Pneumonie überlagert.

Die histologisch eindeutigen ossären Verkalkungsherde zeigten jedoch keine Hohlräume mit Knochenmark oder Fettmark, sie stellten sich weitgehend ohne nennenswerte Reaktion im umgebenden Lungengewebe dar.

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur fanden sich keinerlei Angaben über Substratanalysen der verschiedenen Form der Lungenverknöcherungen. In unserem Fall ergab die Mineralanalyse ein reines Calcium-Phosphat-Spektrum. Auch der von uns beobachtete Fall einer massiven Lungenverknöcherung bleibt ätiogenetisch unklar.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Dargestellt werden drei Fälle seltener Lungenverkalkungen, die in unserem Sektionsgut bzw. klinisch als Zufallsbeobachtungen diagnostiziert wurden. Ein ausführliches Literaturstudium gibt zunächst einen Überblick über Erscheinungsform, bisher bekannte Ätiologie und Pathogenese der verschiedenen Varianten der Kalzifikation in den Lungen. Anhand der Literatur werden die drei Fälle diskutiert: Die bronchopulmonale Verkalkung im Rahmen eines Hyperkalzämie-Syndroms bei Lymphom stellt danach ein besonders seltenes topographisches Verteilungsmuster einer metastatischen Lungenverkalkung dar. Die klinisch beobachtete Microlithiasis alveolaris pulmonum eines 55-jährigen Patienten und die außergewöhnlich massive Lungenverknöcherung (Pneumopathia osteoplastica) bei einer 85-jährigen Frau müssen den idiopathischen Lungenverkalkungen zugeordnet werden, deren Ätiopathogenese auch heute noch zum Teil ungeklärt ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ACHTER, E., R. DUDCZAK, H. CZEMBIREK, K. KLETTER,
H. FRISCHAUF:

Szintigraphischer Nachweis metastatischer Verkalkun-
gen in der Lunge bei malignem Lymphom. Fallbericht.
Radiologe 18, (11), 437 (1978)

ACKERMAN, A.B.:

Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases.
Lea & Febiger, Philadelphia 1978

ALFREY, A.C., L.S. IBELS:

Role of phosphate and pyrophosphate in soft tissue
calcification.

Adv. Exp. Med. Biol. 103, 187 (1978)

ALFREY, A.C., C.C. SOLOMONS, J. CIRICILLO, N.L. MILLER:
Extrasosseous calcification. Evidence for abnormal pyro-
phosphate metabolism in uremia.

J. clin. Invest. 57, 692 (1976)

ALIZADEH, A., M. SHAHIDI:

Pulmonary Calcification.

Chest 69 (6), 777 (1976)

ALVIOLI, L V.:

Collagen metabolism, uremia and bone.

Kidney International 4, 105 (1973)

AMORT, H., H.J. EINBRODT:

Chemische Untersuchungen bei hochgradiger Lungen-
kalzinose ohne auffälligen Röntgenbefund.

Prax. Pneumol. 24 (3), 172 (1970)

ASKANAZY, M.:

Über Kalkmetastase und progressive Knochenatrophie.
Festschrift Jaffé.

Vieweg & Sohn, Braunschweig 1901

BEIN, M.E., D.B.N. LEE, J.H. MINK, J. DICKMEYER:

Unusual Case of Metastatic Pulmonary Calcification.

AJR 132 (5), 812 (1979)

BILALIS, D., N. POURNARAS, D. PAPADIMITRIOU, G. DAIKOS:

Microlothiase alvéolaire pulmonaire (Observation sur
un cas familial).

Nouv. Presse Med. 2 (43), 2877 (1973)

BIRESSI, P.C., P.M. CASASSA:

La microlitiasi polmonare endoalveolare.

Minerva medica 47, 930 (1956)

BONER, G., E.T. JACOB, S. PEVZNER, A. JUNGSMANN:

Diffuse Calcification of Lungs in a Patient on
Maintenance Hemodialysis.

Israel J. Med. Sci. 7 (10), 1182 (1971)

BROWN, M.L., R.G. SWEE, R.J. OLSON, C.E. BENDER:

Pulmonary Uptake of ^{99m}Tc Disphonate in Alveolar
Microlithiasis.

AJR 131 (4), 703 (1978)

BÜCHNER, F.:

Spezielle Pathologie. Pathologie, Pathogenese und
Ätiologie wichtiger Krankheitsbilder.

Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1965

BURNETT, C.H., R.R. COMMONS, J.E. HOWARD:

Hypercalcemia without Hypercalcuria or Hypophosphatemia,
Calcinosis and Renal Insufficiency. A Syndrome Following
Prolonged Intake of Milk and Alkali.

New Eng. J. Med. 240, 787 (1949)

CABAL, E.C.:

Case of the Winter Season.

Semin. Roentgenol. 11 (1), 15 (1976)

CALEY, J.P., E.E. JONES, D.H. COLLINS:

Fatal recurrence of parathyroid carcinoma after
seven years.

J. clin. Path. 15, 438 (1962)

COHEN, A.M., H.R. MAXON, R.E. GOLDSMITH, H.J. SCHNEIDER,
J.F. WIOT, R.G. LONDON, W.A. ALTEMEIER:

Metastatic Pulmonary Calcification in Primary
Hyperparathyroidism.

Arch. Intern. Med. 137 (4), 520 (1977)

CONGER, J.D., W.S. HAMMOND, A.C. ALFREY, S.R. CONTI-
GUGLIA, R.E. STANFORD, W.E. HUFFER:

Pulmonary Calcification in Chronic Dialysis Patients.
Clinical and Pathologic Studies.

Ann. Intern. Med. 83 (3), 330 (1975)

CONTIGUGLIA, S.R., A.C. ALFREY, N.L. MILLER,
D.E. RUNNELS, R.Z. LE GREOS:

Nature of soft tissue calcification in uremia.

Kidney International 4, 229 (1973)

CREMER, H., W. GRASMANN, D. KOISCHWITZ:

Zur formalen Pathogenese der Pneumopathia osteoplastica.

Path. Res. Pract. 163 (4), 323 (1978)

CUVELIER, A., M. FIEVEZ:

Calcifications metastiques pulmonaires importantes
chez un insuffisant renal en hemodialyse chronique.
Acta Clin. Belg. 31 (6), 321 (1976)

DAHLSTROM, G., O. HILLERDAL, F. NORDBRING, A. UUSITALO:

Pulmonary calcifications following varicella and their
effects on respiratory function.
Scand. J. resp. Dis. 48, 249 (1967)

DAUST, W.:

Über verästelte Knochenspangenbildung in der Lunge.
Frankfurter Zschr. f. Pathologie 37, 313 (1929)

DAVIS, B.A., K.P. POULOSE, R.C. REBA:

Scanning for Uremic Pulmonary Calcifications.
Ann. Intern. Med. 85 (1), 132 (1976)

DAVIES, D.R., C.E. DENT, L. WATSON:

Tertiary Hyperparathyroidism.
Brit. med. J. 3, 395 (1968)

DE MORGAN, N.P., C. WATERHOUSE:

A Case of Tertiary Hyperparathyroid Crisis.
Am. J. Med. Sci. 256, 322 (1968)

DE VELASCO, L.:

Microlithiasis alveolaris pulmonum.
Prax. Pneumol. 18, 480 (1964)

EGGERMANN, J., Y. KAPANCI:

Experimental Pulmonary Calcinosis in the Rat.
Ultrastructural and Morphometric Studies.
Lab. Invest. 24 (6), 469 (1971)

FLEISCH, H., S. BISAZ:

Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor.

Amer. J. Physiol. 203, 671 (1962)

GALLOWAY, R.W., E.J. EPSTEIN, N. COULSHED:

Pulmonary Ossific Nodules in Mitral Valve Disease.

Br. Heart J. 23, 297 (1961)

GEUBELLE, F., A. LAMBRECHTS, J.M. CHANTRAINE,
L. LAMBRECHTS:

Pulmonary alveolar microlithiasis: an intestinal (inborn) error ?

Acta Paediatr. Belg. 25 (2), 69 (1971)

GOUGH, J., J.E. WENTWORTH:

The Use of Thin Sections of Entire Organs in Morbid Anatomical Studies.

J. roy. Soc. Ser. III 69, 231 (1949)

GRAMES, G.M., D.D. SAUSER, C. JANSEN, R.E. SODERBLOM,
J.E. HODGKIN, M.S. STILSON:

Radionuclide Detection of Diffuse Interstitial
Pulmonary Calcification.

JAMA 230 (7), 992 (1974)

HALL, S.W., M.A. LUNA, C. BEDROSSIAN, V. RODRIGUEZ:

Calcinosis in Nonparathyroid Malignant Disease:

An Unusual Case Report and Clinicpathologic Review
of 17 Cases.

Med. Pediatr. Oncology 4, 49 (1978)

HARBITZ, F.:

Extensive Calcification of the Lungs as a Distinct Disease.

Arch. Int. Med. 21, 139 (1918)

HEATH, D., A.J. ROBERTSON:

Pulmonary calcinosis.

Thorax 32 (5), 606 (1977)

HOLMES, R.A.:

Diffuse Interstitial Pulmonary Calcification.

JAMA 230 (7), 1018 (1974)

HOSSEIN, E.:

Pulmonary alveolar microlithiasis.

Mich. Med. 72 (30), 691 (1973)

HUEPER, W.:

Metastatic Calcification in the Organs of the Dog
after Injections of Parathyroid Extract.

Arch. Path. 3, 14 (1927)

ICHIHARA, K., T. FURUSE:

Marked Pulmonary Calcification Following Renal
Hyperparathyroidism.

Yonago Acta Med. 21 (1), 11 (1977)

JONES, E.L., A.H. CAMERON:

Pulmonary Calcification in viral pneumonia.

J. clin. Path. 22, 361 (1968)

KALTREIDER, H.B., G.L. BAUM, G. BOGATY, M.G. MCCOY,
M. TUCKER:

So-Called "Metastatic" Calcification of the Lung.

Am. J. Med. 46, 188 (1969)

KATZ, A.I., C.L. HAMPERS, J.P. MERRILL:

Secondary Hyperparathyroidism and Renal Osteodystrophy
in Chronic Renal Failure. Analysis of 195 Patients
with Observations on the Effects of Chronic Dialysis,
Kidney Transplantation and Subtotal Parathyroidectomy.

Medicine 48, 333 (1969)

KAWAKAMI, M., S. SATO, T. TAKISHIMA:

Electron Microscopic Studies on Pulmonary Alveolar
Microlithiasis.

Tohoku J. Exp. Med. 126 (4), 343 (1978)

KNYVETT, A.F.:

Pulmonary Calcifications following Varicella.

Amer. Rev. resp. Dis. 92, 210 (1965)

LUSCHKA, H.:

Verästigte Knochenbildung im Parenchym der Lunge.

Arch. path. Anat. Physiol. 10, 501 (1856)

MANDI, L., SIMAY, A., J.T. KELEMEN, S. SZABO, A. DAYKA:

Microlithiasis alveolaris pulmonum.

Prax. Pneumol. 22 (4), 230 (1968)

MANZ, A.:

Mikrolithiasis der Lungen mit Pilzbefall.

Beitr. klin. Tuberk. 111, 598 (1954)

MARTI, C., A. HANY:

Ein Fall von verästelnder Lungenverknöcherung.

Praxis 66 (21), 634 (1977)

McLACHLAN, M.S.F., M. WALLACE, C. SENEVIRATNE:

Pulmonary calcification in renal failure.

Report of three cases.

Br. J. Radiol. 41, 99 (1968)

MENDELOFF, J.:

Disseminated Nodular Pulmonary Ossification in
the Hamann-Rich Lung.

Am. Rev. Respir. Dis. 103 (2), 269 (1971)

MULLIGAN, R.M.:

Metastatic Calcification.

Arch. Path. 43, 177 (1947)

NEFF, M., S. YALCIN, S. GUPTA, H. BERGER:

Extensive Metastatic Calcification of the Lung in
an Azotemic Patient.

Am. J. Med. 56 (1), 103 (1974)

NIGRA, T.P.:

The effect of environmental pH collagen synthesis
by cultured cells.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 53, 272 (1973)

ONADEKO, B.O., A.A. ABOIYE, C.A. BEETLESTONE,

A. ADETUYIBI, A.R. COOKE, E.O. SOFOWORA:

Pulmonary alveolar microlithiasis.

Postgrad. Med. 53 (617), 165 (1977)

O'NEILL, R.P., J.E. COHN, E.D. PELLEGRINO:

Pulmonary Alveolar Microlithiasis - A Family Study.

Ann. Int. Medicine 67 (5), 957 (1967)

OSTROWSKI, K., K. WLODARSKI:

Induction of heterotopic bone formation.

The Biochemistry and Physiology of Bone 3, 299 (1971)

PALOMBONI, B.C., N.S. PORTO, C.V. WALLAU,

J.J. CAMARGO:

Bronchopulmonary Lavage in Alveolar Microlithiasis.

Anaesth. Intens. Care 6 (3), 265 (1978)

PATZELT, F., G. THOMAS:

Spirographische Befunde bei Patienten mit Bronchopathia osteoplastica.

Dtsch. Gesundheitsw. 25 (38), 1779 (1970)

PEAR, B.L.:

Idiopathic Disseminated Pulmonary Ossification.

Radiology 91 (4), 746 (1968)

PETIT, M.A., O. HAMLADJI, C. VEDRENNE, T. HADDAM, J. CERNAY:

Un cas particulier de Microlithiase alvéolaire pulmonaire avec Superinfection tuberculeuse.

Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris) 32 (3), 438 (1968)

POLLAK, K.:

Formen und Ursachen multipler Knochenbildungen in der menschlichen Lunge.

Fortschr. Röntgenstr. 91, 234 (1959)

POPELKA, C.G., J. KLEINERMAN:

Diffuse Pulmonary Ossification.

Arch. Intern. Med. 137 (4), 523 (1977)

PUHR, L.:

"Microlithiasis alveolaris pulmonum".

Virchows Arch. f. path. Anat. 290, 156 (1933)

RENZETTI, A.D. jr., J.M. JONES, M. KUSCHNER, M. STEELE:

Definitions and Classification of Noninfectious Reactions of the Lung. A Statement of the Committee on Diagnostic Standards in Respiratory Diseases.

Amer. Rev. resp. Dis. 93, 965 (1965)

RICHARDS, A.G.:

Metastatic Calcification Detected Through Scanning
with ^{99m}Tc-Polyphosphate.

J. Nucl. Med. 15 (11), 1057 (1974)

ROSS, L., W. CHIN:

Metastatic calcification of renal glomerular base-
ment-membrane.

J. Path. L. 101, 69 (1970)

ROSS, P.J., A. SEATON, H.M. FOREMAN, W.H. MORRIS EVANS:

Pulmonary calcification following smallpox handler's lung.
Thorax 29, 659 (1974)

ROUFFIAT, J., M. FAYOLLE, J. LANGUMIER, S. KERNBAUM:

Miliaires et calcifications pulmonaires de la varicelle.

Ann. Radiol. 19 (4), 437 (1976)

SATO, K.:

Three cases of microlithiasis alveolaris pulmonum
occurring in one family.

Sci. Reports Res. Inst. Tohoku Univ., Ser. C. 6, 391 (1955)

SCARPELLI, D.G.:

Experimental Nephrocalcinosis. A biochemical and
morphologic study.

Lab. Invest. 14, 123 (1965)

SCHÄFER, H.-J.:

Zur Pathogenese der calciphylaktischen Lungenfibrose.

Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 344, 21 (1968)

SCHELLMANN, B., H.P. BRUNNER:

Bronchopulmonale Verkalkung bei Hyperkalzämie-Syndrom.

Inn. Med. 2 (2), 102 (1976)

SCHMITT, W.G.H., V. MENGES, H. KÜHN:

Disseminierte verästelte Lungenverknöcherung, kombiniert mit heterotoper Knochenneubildung im Bereich der Muskulatur (Kasuistischer Beitrag zur Differentialdiagnose feinretikulärer Zeichnungsvermehrung der Lunge).

Fortschr. Röntgenstr. 128 (3), 300 (1978)

SHARP, M.E., E.A. DANINO:

An unusual form of pulmonary calcification - "Microlithiasis alveolaris pulmonum".

J. Pathol. Bacteriol. 65, 389 (1953)

SHEAR, L.:

Internal redistribution of tissue protein synthesis in uremia.

J. clin. Invest. 43, 1252 (1969)

SMITH, J.C., L.W. STANTON, N.C. KRAMER, A.E. PARRISH:

Nodular Pulmonary Calcification in Renal Failure.

Report of a Case.

Am. Rev. Respir. Dis. 100 (5), 723 (1969)

SOSMAN, M.C., G.D. DODD, W.D. JONES, G.U. PILLMORE:

The Familial Occurrence of Pulmonary Alveolar Microlithiasis.

Am. J. Röntgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 77 (6), 947 (1957)

SPENCER, H.:

Pathology of the Lung.

Pergamon Press, Oxford-New-York-Toronto 1977

STANULLA, H., W. WEIDIG, G. DIPPMANN:

Pneumopathia osteoplastica.

Z. Erkr. Atm. 142 (2), 185 (1975)

STEVENS, W., P. VERMEIRE, R. VAN DE STEEN:

Pulmonary Calcifications and Varicella.

Acta Clinica Belgica 32 (4), 264 (1977)

TAO, L.C.:

Microliths in Sputum Specimens and their Relationship
to Pulmonary Alveolar Microlithiasis.

Am. J. Clin. Pathol. 69 (5), 482 (1978)

THIND, G.S., J.L. BHATIA:

Pulmonary Alveolar Microlithiasis.

Br. J. Dis. Chest 72 (2), 151 (1978)

THURAIRAJASINGAM, S., B. DHARMASENA, T. KASTHURIRATNA:

Pulmonary Alveolar Microlithiasis.

Australas. Radiol. 19 (2), 175 (1975)

UEHLINGER, E.:

Mikrolithiasis, Amyloidose und Proteinose der Lungen.

Beitr. klin. Tuberk. 132, 130 (1965)

UEHLINGER, E.:

Hyperkalzämie-Syndrome.

Münch. med. Wschr. 15, 692 (1964)

VELENTZAS, C., H. MEINDOK, D.G. OREIPOULOS, H.E. MEEMA,

S. RABINOVICH, D. SUTTON, R. OGILVIE:

Detection and pathogenesis of visceral calcification
in dialysis patients and patients with malignant disease.

Can. Med. Assoc. J. 118 (1), 45 (1978)

VELENTZAS, C., H. MEINDOK, D.G. OREOPOULOS, H.E. MEEMA,
S. RABINOVICH, M. JONES, D. SUTTON, A. PAPOPORT;
G.A. DEVEBER:

Visceral calcification and the CaXP product.

Adv. Exp. Med. Biol. 103, 195 (1978)

VIRCHOW, R.:

Kalk-Metastasen.

Virchows Archiv f. pathol. Anat. 8, 103 (1854)

VOIGT, G.E.:

Ein neuer histochemischer Nachweis des Calcium
(mit Naphtalhydroxamsäure).

Acta histochem. 4, 122 (1957)

WANG, N.S., A.A. STEELE:

Pulmonary Calcification. Scanning Electron Microscopic
and X-ray Energy-Dispersive Analysis.

Arch. Pathol. Lab. Med. 103 (5), 252 (1979)

WARNING, J.J., K. NEUBURGER, E.F. GEEVER:

Severe forms of chickenpox in adults.

Arch. Intern. Med. 69, 384 (1942)

WERMER, P., M. KUSCHNER, E.A. RILEY:

Reversible Metastatic Calcification Associated
with Excessive Milk and Alkali Intake.

Am. J. Med. 14, 108 (1953)

WILSON, C.W., W.L. WINGFIELD, E.C. TOONE:

Vitamin D Poisoning with Metastatic Calcification.
Report of a Case and Review of the Mechanism of
Intoxication.

Am. J. Med. 14, 116 (1953)

WILSON, C.W., R. SASAKI, C.A. JOHNSON:

Disseminated Nodular Pulmonary Ossification in
Patients with Mitral Stenosis.

Circulation 19, 323 (1959)

ZUFFA, M., K. MENSATORIS, A. HORVÁTH:

Hypercalcemec Syndrome with "Pumice" Lungs in the
Course of Chronic Lymphadenosis (Report of a Case).

Neoplasma 14 (6), 657 (1967)

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, dem Leiter des Instituts für Rechtsmedizin, für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und die Übernahme des Referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. B. Schellmann für die Überlassung des Themas, für sein allzeit freundliches Entgegenkommen und für die vielen wertvollen Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Brunner, Chefarzt des Pathologischen Instituts der Städtischen Krankenanstalten Aschaffenburg, für die Hilfe bei der Beurteilung von histologischen Präparaten.

Herrn O. Opitz danke ich für die Anfertigung der Fotoaufnahmen.

Für die Überlassung von Röntgenbildern und anamnестischen Daten sowie klinischen Befunden danke ich Herrn Dr. P. Savelsberg, Innere Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Fürth.

LEBENS LAUF

Am 17.2.1947 wurde ich, Harald Götz, als zweiter Sohn des Arbeiters Gotthard Götz und seiner Ehefrau Cäcilie Götz, geb. Heberle, in Neustadt a.d.Aisch geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule an meinem Geburtsort. Ab 1957 war ich Schüler am Friedrich-Alexander-Gymnasium in Neustadt/Aisch. Das Abitur bestand ich 1969 am Steller-Gymnasium in Bad Windsheim.

Unmittelbar an meine Gymnasialzeit wurde ich zum Sanitätsdienst der Bundeswehr nach München einberufen.

Nach zweijähriger Militärzeit nahm ich im WS 1971/72 das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen auf.

Die erforderlichen Prüfungen legte ich wie folgt ab: Vorphysikum WS 1972/73, Physikum SS 1974, erstes ärztliches Examen SS 1976, zweites ärztliches Examen WS 1977/78, drittes ärztliches Examen WS 1978/79.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 14.5.1979. Danach war ich mit der Vertretung eines praktischen Arztes, sowie der Fertigstellung meiner Doktorarbeit beschäftigt.

Seit dem 1.4.1980 bin ich als Assistenzarzt der kardiologischen Abteilung des Waldkrankenhauses in Erlangen tätig.

Druck: Offsetdruckerei Karl Döres, 8520 Erlangen, Jägerstr. 3, Inh. B. Lengenfelder